



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ABORDAGEM MULTIFATORIAL NA PREVENÇÃO DE RECIDIVA DO CANCRO DA MAMA - ESTADO DA ARTE

Trabalho submetido por
Marta Nunes Esteves Mendes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Alexandra Bernardo

Outubro de 2015

*“O saber não ocupa espaço,
e sim o vazio de nada saber.”*

Eça de Queiroz

Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado encerra uma longa caminhada importante da minha formação acadêmica. Desta forma, gostaria de manifestar os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a sua concretização. Sem o seu incentivo e apoio, não seria possível cumprir os meus objetivos e terminar esta grande etapa da minha vida.

Em primeiro lugar, quero agradecer à Professora Doutora Alexandra Bernardo pela orientação científica desta tese, pelos seus conselhos e conhecimentos partilhados, e em particular, pela sua disponibilidade, acessibilidade e simpatia demonstradas durante todas as fases de elaboração desta dissertação.

A todos os meus grandes amigos e colegas de estágio, agradeço pela cumplicidade, motivação, ajuda e companheirismo. Sobretudo pelos momentos de descontração tão importantes para o meu equilíbrio, mas principalmente pela enorme amizade transmitida em todos esses momentos.

Por último, um agradecimento muito especial à minha família, em particular aos meus pais, Diamantino e Olinda, pelo carinho, força e preocupação em todos os instantes da minha vida. Pelo apoio incondicional e compreensão em todas as minhas escolhas. Mas principalmente pela paciência inquestionável ao longo de todos estes anos. A eles devo-lhes tudo e dedico todo este trabalho.

A todos, o meu muito e sincero obrigada!

Marta Nunes Esteves Mendes

Outubro de 2013

Resumo

Enquadramento: O cancro da mama é um dos tumores mais comuns entre as mulheres em todo o mundo. A elevada prevalência desta doença tem conduzido a uma abordagem mais aprofundada e multidisciplinar dos diferentes níveis de prevenção.

Objetivo: Esta monografia tem como objetivo reunir informação atual sobre a prevenção de recidiva do cancro da mama, incluindo para além das terapêuticas convencionais as abordagens não convencionais.

Métodos: A metodologia adotada neste trabalho assenta numa pesquisa bibliográfica de artigos publicados entre os anos 2001 e 2015 nas fontes de dados *on-line PubMed Medline, SciELO e LILACS*. Foram utilizadas as palavras-chave: “*prevention breast cancer recurrence*”, “*tertiary prevention of breast cancer*”, “*therapeutic approach and tamoxifen and breast cancer*”, “fatores de risco e proteção”, “sobrevivente de cancro” e “*breast cancer and physical activity*”. Para a organização e gestão de citações e referências bibliográficas foi utilizado o programa *Mendeley Desktop*[®], versão 1.13.8.

Resultados: Nesta revisão bibliográfica foram identificadas várias formas de intervenção em ambas as abordagens (convencional e não convencional). A abordagem convencional inclui a terapia endócrina adjuvante, quimioprevenção e cirurgias profiláticas, enquanto a abordagem não convencional inclui o exercício físico, hábitos alimentares, amamentação e as medicinas alternativas. Verificou-se que os resultados obtidos em ambas são de semelhantes.

Conclusão: A prevenção da recidiva do cancro da mama possui um amplo espectro de abordagens, revelando-se multifatorial e a associação destas abordagens demonstra ser benéfica e eficaz. Tendo em conta a atual abordagem multidisciplinar a que muitos doentes oncológicos recorrem, o farmacêutico pode ter um contributo no acompanhamento e aconselhamento, permitindo assim melhorar a qualidade de vida dos sobreviventes.

Palavras-chave: Cancro da mama; prevenção; abordagem convencional e não convencional; multidisciplinar.

Abstract

Framework: Breast cancer is one of the most common tumors among women worldwide. The high prevalence of this disease has led to a more thorough and multidisciplinary approach to the different levels of prevention.

Objectives: The goal of this monograph is to reunite all the current information about the different approaches of preventing recurrent breast cancer, including beyond the conventional therapeutics also the non-conventional approaches.

Methods: The methodology of this work was based on a bibliographic research of articles published, between 2001 and 2015 using *PubMed*, *Medline SciELO* and *LILACS* the on-line data sources. The key words that were used were “*prevention breast cancer recurrence*”, “*tertiary prevention of breast cancer*”, “*therapeutic approach and tamoxifen and breast cancer*”, “*risk factors and protection*”, “*cancer survivor*” and “*breast cancer and physical activity*”. To organize and manage the bibliographic references was used the program *Mendeley Desktop*[®], version 1.13.8.

Results: In this bibliographic revision were identified several forms of interventions in both approaches (conventional and non-conventional). The conventional approach includes adjuvant endocrine therapy, chemoprevention and prophylactic surgeries. The non-conventional approach includes exercise, eating habits, breastfeeding and alternative medicines. It was found that the results obtained in both approaches are similar.

Conclusion: Preventing recurrent breast cancer entails a wide range of approaches, being essentially multifactorial and the associating both approaches proves both beneficial and effective. Bearing in mind the current multidisciplinary approach that many cancer patients resort, pharmacists may play a significant role in monitoring and counselling cancer patients, thus contributing to a better quality of life among cancer survivors.

Keywords: Breast cancer; prevention; conventional and non-conventional approach; multidisciplinary.

Índice geral

Capítulo 1 - Introdução geral	15
1.1 Objetivo do estudo	16
Capítulo 2 - Metodologia da pesquisa bibliográfica	17
Capítulo 3 - Estado da Arte	19
3.1 Prevenção do cancro da mama	19
3.2 Fatores de risco	20
3.3 Sobrevivência e cancro da mama	23
3.4 Abordagem terapêutica convencional	24
3.4.1 Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio	25
3.4.2 Inibidores e inativadores da enzima aromatase	26
3.4.3 Remoção do ovário e Mastectomia	27
3.5 Abordagem não convencional	28
3.5.1 Exercício físico	31
3.5.2 Hábitos alimentares	35
3.5.3 Amamentação	37
3.5.4 Apoio psicológico	38
3.5.5 Medicinas alternativas	40
3.6 Resumo dos resultados da abordagem convencional e da abordagem não convencional	45
Capítulo 4 - Estratégias de prevenção	49
4.1 Novas estratégias de prevenção terapêuticas	49
4.2 Inclusão da abordagem não convencional nas políticas de saúde	50
Capítulo 5 - Conclusão	51
Bibliografia	53

Índice de tabelas

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão de artigos para a revisão sistemática.....	17
Tabela 2a. Resumo dos resultados dos estudos obtidos na abordagem convencional...	46
Tabela 2b. Resumo dos resultados dos estudos obtidos na abordagem não convencional.....	47

Lista de abreviaturas

BRCA1 e BRCA2 - Genes humanos supressores de tumor

CC - Circunferência da cintura

CECC - Código Europeu Contra o Cancro

DHA - Ácido docosahexaenóico

EPA - Ácido eicosapentaenóico

HLA - Antígeno leucocitário humano

IARC - International Agency for Research on Cancer

IMC - Índice de massa corporal

LHRH - Hormona libertadora da hormona luteinizante

MCA - Medicina complementar alternativa

MSRE - Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio

NCI - National Cancer Institute

RE - Recetor de estrogénio

RE+ - Recetor de estrogénio positivo

RGN - Regucalcina

RH+ - Recetores hormonais positivos

RP - Recetor de progesterona

TP - Terapia da Polaridade

WCRF/AICR - World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research

Capítulo 1 - Introdução geral

As doenças oncológicas são um desafio constante na área da saúde pública, e todos os dias, com o avanço da ciência é necessário acompanhar a descoberta tanto de novas técnicas de tratamento, como de prevenção de recidiva.

De um modo geral, o carcinoma da mama continua a ser o tipo de tumor maligno mais comum entre as mulheres, em todo o mundo. No Brasil, nomeadamente em São Paulo, no ano 2010 foram estimados cerca de 15,080 novos casos (Tiezzi, 2010). Na Europa, em 2012, o cancro da mama foi o mais frequente nas mulheres, tendo sido estimados cerca de 464,000 casos (Ferlay *et al.*, 2013). A *American Cancer Society*, todos os anos, determina o número de novos casos de cancro da mama e mortes que ocorrerão nos Estados Unidos, e para o ano de 2015 foram estimados cerca de 231,840 novos casos e cerca de 40,730 mortes (American Cancer Society, 2015).

A taxa de incidência do cancro da mama é maior em países industrializados (Huynh *et al.*, 2015). No entanto, nos países em desenvolvimento esta incidência tem vindo a aumentar cada vez mais, apesar de continuar a ser inferior à dos países desenvolvidos, em que a taxa continua a ser superior (Sepandi *et al.*, 2014; Tiezzi, 2010). Este aumento da incidência do cancro da mama deve-se sobretudo ao crescimento e envelhecimento da população em geral, assim como ao aumento da prevalência de fatores de risco, como por exemplo a exposição à poluição ambiental, a adoção de estilos de vida não saudáveis, incluindo o tabagismo, obesidade, dietas não equilibradas e a inatividade física (Hystad, Villeneuve, Goldberg, Crouse, & Johnson, 2015; López-Köstner & Zarate, 2012; Torre *et al.*, 2015). Também as mudanças nas práticas reprodutivas das mulheres nestes países tem influenciado o aumento da incidência, nomeadamente, optarem por ter menos filhos, amamentarem por um período mais curto e terem cada vez mais tarde a primeira gravidez (Vineis & Wild, 2014). Simultaneamente, o aumento do acesso à mamografia de rastreamento tem contribuído para a identificação de novos casos de cancro da mama, influenciando o número de pessoas com esta doença (Irwin, George, & Matthews, 2010). Apesar do crescente aumento do número de casos, a mortalidade tem vindo a diminuir, isto porque existe uma maior antecipação no diagnóstico e também porque cada vez mais é exigida uma melhor eficácia e qualidade nos regimes de tratamento. Estes progressos têm contribuído para um aumento da esperança média de vida (Alto Comissariado da Saúde, 2009; Pinto & Pais-Ribeiro, 2007; Silva, Bettencourt, Moreira, & Canavarro, 2011).

O tema desta monografia revela-se interessante e pertinente, pois o cancro da mama é uma doença que afeta sobretudo muitas mulheres em todo o mundo, e na sociedade em que vivemos, o seu impacto global é uma realidade cada vez mais presente na vida de todos nós. Diante disso, muitas vezes é necessária uma abordagem multifacetada tanto a nível de tratamento como de prevenção, fornecida especialmente por uma equipa multidisciplinar. Desta forma, o papel do farmacêutico tem vindo a ganhar cada vez mais relevância, não só por causa do seu conhecimento avançado em farmacoterapia, mas também pelo conjunto diversificado de competências que possui, nomeadamente, poder apoiar diretamente o uso seguro e eficaz de certos medicamentos e fornecer aconselhamento útil melhorando portanto a assistência ao paciente (Dorris & Jones, 2014).

Em contexto do farmacêutico hospitalar, o seu papel na área da oncologia tem vindo a mudar, pois para além da responsabilidade do regime em ambulatório e do fornecimento da combinação correta de agentes anticancerígenos (citotóxicos), a prestação de aconselhamento através de visitas de acompanhamento com o farmacêutico a pacientes oncológicos tem sido reconhecida como essencial na assistência a estes doentes (Kawaguchi *et al.*, 2014).

O farmacêutico também pode cooperar junto da sociedade, contribuindo na educação para a saúde, promovendo e participando em atividades e campanhas junto da comunidade, aconselhando as pessoas a fazerem as melhores escolhas sobre a sua saúde e permitindo o esclarecimento e orientação sobre a prevenção do cancro da mama. Esta contribuição pode tornar-se uma referência pela divulgação de informação relevante disponibilizada através de palestras, discussões e materiais informativos (Lourenço, 2010).

1.1 Objetivo do estudo

Este trabalho de revisão bibliográfica pretende sistematizar informação atual sobre as diferentes abordagens da prevenção de recidiva do cancro da mama, especialmente as terapêuticas convencionais e não convencionais existentes, com o objetivo de contribuir para um melhor conhecimento do tema.

Capítulo 2 - Metodologia da pesquisa bibliográfica

Para a elaboração da presente monografia foi realizada uma revisão sistemática da literatura atual, com recolha de informação contida em artigos científicos, relativos ao tema da prevenção de recidiva do cancro da mama. Esta pesquisa de artigos científicos originais decorreu no período entre Março e Setembro de 2015, tendo sido utilizadas as fontes de dados *on-line PubMed, Medline, SciELO, LILACS* assim como revistas científicas. Foram aplicadas de forma independente nos motores de busca as palavras-chave; “*prevention breast cancer recurrence*”, “*tertiary prevention of breast cancer*” e “*therapeutic approach and tamoxifen and breast cancer*”. Dependendo da base de dados e à medida que o trabalho se desenvolvia, foram empregues nos motores de busca, outras palavras-chave de carácter mais específico, nomeadamente “*fatores de risco e proteção*”, “*sobrevivente de cancro*” e “*breast cancer and physical activity*”.

A atualidade dos artigos científicos foi valorizada ao longo de toda a pesquisa, tendo sido seleccionados os artigos mais recentes publicados nos últimos catorze anos (entre 2001 e 2015). Foram considerados aptos aqueles com conteúdo relevante e que relatassem resultados de acordo com os objetivos da presente revisão. Por fim, após a pesquisa, leitura, análise, recolha e seleção das diversas informações procedeu-se à esquematização do trabalho e elaboração do mesmo. Desta forma, com base nos critérios estabelecidos na tabela 1, foram incluídos na revisão sistemática cento e vinte e duas referências, das quais vinte e três foram compiladas para a elaboração das tabelas resumo dos resultados da abordagem convencional e não convencional.

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão de artigos para a revisão sistemática.

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> - Artigos publicados entre os anos 2001 e 2015 - Conter no título ou resumo as seguintes palavras-chave: “<i>breast cancer</i>”, “<i>tertiary prevention</i>” ou “<i>prevention breast cancer recurrence</i>” 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudos sobre aspetos bioquímicos, genéticos, moleculares, tratamentos, associação com outras doenças e mecanismos de carcinogénese

Para a organização e inserção no texto da bibliografia foi usado o programa de ordenação e gestão de citações e referências bibliográficas, *Mendeley Desktop*[®], versão 1.13.8.

Capítulo 3 - Estado da Arte

3.1 Prevenção do cancro da mama

Existem cada vez mais evidências que associam os fatores do estilo de vida (dieta, peso corporal, atividade física e tabagismo) com a possibilidade de desenvolver cancro. O cancro da mama, tal como outros tipos de cancro como o cólon, próstata e pulmão estão correlacionados positivamente com o estilo de vida. Nesse sentido, a melhor estratégia é insistir na prevenção precoce a nível da população em geral. Por outro lado, os sobreviventes estão cada vez mais motivados a melhorar a sua saúde após um diagnóstico de cancro. Nesse sentido, as recomendações de estilo de vida saudáveis podem servir como uma forte ferramenta para motivar os sobreviventes a adotar mudanças de comportamento (Vijayvergia & Denlinger, 2015).

A prevenção do cancro da mama pode ser feita a diferentes níveis (Song, Lee, & Kang, 2011). Existe a prevenção primária que atua na redução dos fatores de risco, ou seja, tem por base tudo aquilo que pode ser feito para evitar a ocorrência do cancro, como a promoção de um estilo de vida saudável, nomeadamente a cessação tabágica, prática de exercício físico e a alimentação saudável. A identificação do risco genético também deve ser tido em conta na prevenção primária. A prevenção secundária inclui a identificação e o tratamento do cancro, assim como a realização de exames de rastreamento, como é o caso do exame da mamografia (Al-Amri, 2005). Por fim, a prevenção terciária consiste na reabilitação e controlo dos sintomas, em que o objetivo é reduzir a recorrência da doença e prolongar a sobrevivência dos pacientes com cancro da mama (Song *et al.*, 2011).

A prevenção de recidiva engloba as medidas que uma pessoa, que já tenha tido cancro pelo menos uma vez, adota para reduzir a probabilidade de voltar a ter esta doença, ou seja, mulheres que foram tratadas com sucesso para o cancro da mama precisam de ser informadas sobre o risco de um segundo cancro. Neste âmbito, a prevenção terciária é a que deverá ser seguida para prevenir a recidiva do cancro da mama. Esta prevenção baseia-se na reabilitação de pacientes sobreviventes de cancro, sendo necessário um acompanhamento e uma vigilância constante, que inclui a mamografia anual, exames clínicos das mamas bianuais, o autoexame regular e o controlo imediato de qualquer alteração no exame da mama. Com estas estratégias de deteção precoce de um segundo cancro, bem como a redução dos fatores de risco é possível melhorar a qualidade de vida e aumentar a esperança de vida (Mahon, 2005).

3.2 Fatores de risco

Existem mulheres que apresentam um maior risco de desenvolver cancro da mama e segundo instituições como o *National Cancer Institute* (NCI) já foram identificados múltiplos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da doença, como também fatores de proteção que reduzem o seu risco (National Cancer Institute, 2015).

O principal fator de risco para desenvolver cancro da mama é ser do sexo feminino, pois a mulher tem uma maior probabilidade de desenvolver este tipo de cancro do que o homem. No entanto, existem outros fatores de risco que aumentam a possibilidade de desenvolver cancro da mama, podendo alguns ser evitados, como é o caso do consumo de álcool, do tabagismo e da obesidade (Chen & Rosner, 2011; Gaudet *et al.*, 2013; Howell *et al.*, 2014; Rosenberg & Boggs, 2013).

Segundo a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) e a *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR), o papel do consumo de álcool está associado a um maior risco de desenvolver cancro da mama, tanto em mulheres na pré-menopausa como na pós-menopausa, sendo por isso desta forma considerado um fator de risco importante que contribui para a incidência e mortalidade da doença (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002a; Ferrari *et al.*, 2014; Inumaru, Silveira, & Naves, 2011). Após um diagnóstico de cancro da mama, o consumo de três a quatro bebidas alcoólicas ou mais por semana, pode aumentar o risco de recorrência da doença, particularmente entre mulheres sobreviventes na pós-menopausa e com excesso de peso ou obesidade (Kwan *et al.*, 2010). Uma baixa ingestão diária de álcool, isto é 10g por dia, que corresponde a uma lata de cerveja ou um copo de vinho, está associado a algum aumento de cancro da mama em não bebedores (Boyle *et al.*, 2003). Este consumo de 10g de álcool diário aumenta o risco em cerca de 10% (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002a). Em conformidade com o *National Comprehensive Cancer Network* a ingestão de quantidades moderadas de álcool, uma ou duas doses diárias, está associada a um aumento de risco de cancro da mama (NCCN, 2015). Desta forma, o consumo de álcool deve ser limitado a menos de uma bebida por dia. Assim, as mulheres que queiram minimizar o seu risco de cancro da mama devem evitar o excesso de consumo diário de álcool e ter pelo menos dois dias por semana sem bebidas alcoólicas (Howell *et al.*, 2014).

Outro fator de risco é o tabaco, pois a sua folha contém aproximadamente 7000 espécies químicas tóxicas, sendo que 20 são definidas como cancerígenas mamárias. Em um estudo foi observado que entre os fumadores passivos com cancro da mama, aqueles que foram expostos ao fumo do tabaco durante a infância tiveram um diagnóstico de cancro da mama 7 anos mais cedo comparativamente aos que foram expostos apenas na idade adulta. Também foi observado que o cancro da mama ocorre, em média, 8 anos mais cedo em fumadoras do que em não fumadoras. Deste modo, o uso do cigarro e as substâncias cancerígenas presentes no fumo do tabaco podem estar relacionados com o aumento do risco e consequentemente desenvolvimento do cancro da mama, especialmente em mulheres mais jovens e fumadoras (Malik *et al.*, 2015).

A seguir ao tabaco, a dieta e a nutrição são as causas mais importantes de cancro (Boyle *et al.*, 2003). Através da análise dos hábitos alimentares entre países é possível avaliar as diferenças nos padrões alimentares, e verificar que existem vários componentes alimentares que podem afetar o risco de cancro da mama, nomeadamente, alguns produtos lácteos podem influenciar e aumentar o risco, como é o caso do leite gordo e de alguns tipos de queijo cujo teor em gordura saturada é elevado (Moorman & Terry, 2004). Para além dos produtos lácteos, a carne vermelha também pode aumentar o risco. Sabe-se que a carne é considerada uma fonte de nutrientes essenciais, no entanto também fornece grandes quantidades de gordura saturada. Esta ingestão de gordura é conhecida como um fator de risco para a obesidade, e estudos recentes têm encontrado um aumento deste risco entre aqueles que consomem maiores quantidades de carne vermelha. Também a ingestão de gorduras saturadas tem sido associada com a hipótese de aumentar a incidência do cancro da mama (Dong, Zhang, He, & Qin, 2011; Michelozzi, Lapucci, & Farchi, 2015). Diante disso, algumas das diretrizes para a prevenção do cancro segundo a *American Cancer Society* e a WCRF/AIRC recomendam a restrição da ingestão de carne vermelha e processada, sendo que a WCRF/AIRC define ainda um consumo inferior a 500g de carne vermelha por semana (Catsburg, Miller, & Rohan, 2014).

A gordura abdominal é considerada como um outro fator de risco, exclusivamente em mulheres na pós-menopausa. Estudos têm demonstrado que o aumento da circunferência da cintura (CC) particularmente $\geq 85\text{cm}$ está relacionado com um maior risco de cancro da mama, da mesma forma, que mulheres com CC $\geq 103\text{cm}$ apresentam 55% mais possibilidade de desenvolverem este tipo de cancro (Inumaru *et al.*, 2011).

A história reprodutiva da mulher também é um fator que deve ser tido em consideração, sobretudo no que diz respeito à idade da primeira gravidez, pois mulheres que tiveram a sua primeira gravidez após os 35 anos têm um maior risco de cancro da mama, em comparação com aquelas que tiveram uma gravidez em idades inferiores (Sepandi *et al.*, 2014). Da mesma forma, mulheres que nunca tiveram filhos (nuliparidade) também apresentam um maior risco para o desenvolvimento de cancro da mama (Matos, Pelloso, & Carvalho, 2010).

Para além dos muitos fatores até agora referidos, que influenciam o risco das mulheres desenvolverem cancro da mama, o papel da terapia de substituição hormonal merece especial atenção. Esta terapia tem como objetivo reduzir os sintomas da menopausa, que estão relacionados com a falta de hormonas, uma vez que os ovários deixam de produzir estrogénios e progesterona. No entanto, existem evidências consistentes de que as mulheres submetidas a este tipo de terapia de substituição hormonal aumentam o risco de contrair cancro da mama (Flores & Taylor, 2015; Schüz *et al.*, 2015).

No entanto, existem outros fatores de risco que não podem ser evitados como é o caso da idade, do ciclo menstrual, da carga genética e da história familiar. Um estudo sugere que a probabilidade de desenvolver cancro da mama aumenta com a idade, mulheres a partir dos 40 anos apresentam um maior aumento do risco, comparativamente a mulheres com idade inferior a 30 anos (Ichida, Kataoka, Tsushima, & Taguchi, 2015). Outro estudo menciona que mulheres na faixa etária entre os 40 e os 69 anos revelam uma maior prevalência para adoecerem devido ao cancro da mama (Matos *et al.*, 2010)

Em relação ao ciclo menstrual da mulher, estudos referem que a idade precoce do início da menstruação está associada a um maior risco de cancro da mama, nomeadamente antes dos 12 anos, assim como a menopausa tardia, particularmente após os 50 anos, também foi relacionada a um risco aumentado de cancro (Das, Sen, Mukherjee, Chakraborty, & Mondal, 2012; Sepandi *et al.*, 2014). Segundo o NCI os níveis de estrogénios são mais elevados durante os anos de menstruação da mulher, e quanto maior o tempo de exposição do tecido mamário aos estrogénios produzidos pelo organismo, maior o risco de cancro da mama (National Cancer Institute, 2015).

A predisposição genética, nomeadamente as alterações genéticas hereditárias também conferem um alto risco para o cancro da mama hereditário, como é o caso de

mulheres que herdaram mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (Ewald *et al.*, 2009; Narod & Rodríguez, 2011).

Por fim, a história familiar é um outro fator de risco importante, pois mulheres com parentes de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) que já tiveram cancro da mama têm maior probabilidade de virem a desenvolver esta doença (Ferrandis & Andreu, 2002).

Todos estes fatores contribuem para um elevado risco de cancro da mama e mulheres que tenham um ou mais destes fatores de risco devem ter especial cuidado, pois quer a obesidade, o início da menopausa, a história familiar positiva para cancro da mama entre outros fatores, são responsáveis pelo aumento da probabilidade de contrair esta neoplasia (Naieni *et al.*, 2007).

3.3 Sobrevivência e cancro da mama

O cancro da mama apresenta diversas fases, a fase inicial do diagnóstico, a fase intermédia do tratamento e por fim a fase em que após o término do tratamento e da possível remissão clínica da doença, fica o período de sobrevivência, assim como os sentimentos de incerteza e preocupação constante quanto ao futuro e quanto à possibilidade de uma recidiva ou diagnóstico de um novo cancro. Durante este período de sobrevivência, a mulher vai recuperando, pouco a pouco, dos efeitos secundários do tratamento, sendo necessário que as sequelas físicas, resultantes do tratamento sejam detetadas e tratadas atempadamente, para não se tornarem um obstáculo na vida diária nem comprometerem a qualidade de vida da mulher (Silva *et al.*, 2011).

Estudos demonstram que a taxa de sobrevivência do cancro da mama tem vindo a aumentar, pois a percentagem de mulheres que vive cinco anos ou mais após o diagnóstico tem sido maior (Irwin *et al.*, 2010; Pinto & Pais-Ribeiro, 2007). Uma definição comum para "sobrevivente de cancro" é qualquer pessoa que já tenha tido um diagnóstico de cancro, sendo por isso sobrevivente desde o momento do diagnóstico até ao momento em que consegue equilibrar novamente a sua vida. Sobreviver ao cancro significa não só tratar o primeiro cancro, mas também evitar que ocorra uma recidiva (Irwin *et al.*, 2010). Contudo não existe consenso sobre esta terminologia, mas sabemos que está relacionada com a mudança de prognóstico da doença oncológica. Vários autores têm diferentes opiniões, uns consideram sobrevivente a pessoa a quem é feito um diagnóstico de cancro até ao fim da vida, ou então incluem para além da pessoa com cancro, a família e os próprios cuidadores como sobreviventes. Outros autores consideram sobrevivente aquela pessoa que terminou os tratamentos e se encontra livre

da doença, ou então outros que estabelecem o período dos cinco anos como fronteira para determinar a sobrevivência ao cancro (Pinto & Pais-Ribeiro, 2007). No entanto, é sabido que após o término dos tratamentos, os sobreviventes de cancro começam uma fase de remissão da doença, onde existe a marcação de consultas regulares de vigilância. Em alguns casos é necessária alguma terapêutica adjuvante, como é o caso da hormonoterapia (Pinto & Pais-Ribeiro, 2007). Esta hormonoterapia ou terapia hormonal é a única fase do tratamento que reduz o risco de recorrência, e por isso é fundamental não interromper a terapia antes dos cinco anos de tratamento, pois tal suspensão pode levar a um aumento do risco de reincidência (Mehta & Carpenter, 2014).

Dada a diversidade de fatores de risco e etiologia da doença, a abordagem da prevenção da recidiva do cancro da mama tem evoluído para uma abordagem multifatorial, sendo possível distinguir duas abordagens: uma terapêutica convencional e outra não convencional.

3.4 Abordagem terapêutica convencional

De um modo geral, no âmbito das terapêuticas convencionais para o cancro da mama, as terapias adjuvantes sistémicas revelam-se eficazes na redução do risco de recorrência, e a ampla utilização destas terapias tem contribuído para a diminuição das taxas de mortalidade. Cerca de 75% dos carcinomas mamários expressam recetores hormonais, deste modo, a terapêutica endócrina é a mais indicada para estes casos. Em virtude disso, quando o tumor é positivo para recetores hormonais, ou seja, com expressão do recetor de estrogénio (RE) e/ou recetor de progesterona (RP), os doentes podem beneficiar da terapia endócrina adjuvante (Anampa, Makower, & Sparano, 2015). Esta terapêutica hormonal pode diminuir a probabilidade de se voltar a formar um cancro da mama, pois baseia-se no bloqueio ou redução dos níveis das hormonas, particularmente o estrogénio, que é uma hormona produzida nos ovários e em menores quantidades na glândula suprarrenal e na gordura. Esta hormona estimula o crescimento das células tumorais que tem ao seu redor, e para contrariar tal incidente existem três tipos de terapêutica hormonal, nomeadamente, os fármacos anti estrogénios, os inibidores da aromatase e a ablação ovárica (NCCN, 2011). Em relação aos fármacos anti estrogénios, estes bloqueiam os efeitos dos estrogénios no crescimento das células tumorais, e o mais usado em mulheres na pré-menopausa é o tamoxifeno. No caso dos inibidores da aromatase, estes medicamentos apenas baixam os níveis de estrogénio no organismo, através do bloqueio de uma enzima que é responsável pela produção do

estrogénio. Contudo estes fármacos inibidores da aromatase, não conseguem parar a produção de estrogénios da parte dos ovários, sendo por isso eficazes apenas em mulheres que já estão na menopausa (NCCN, 2011). Segundo o NCI, os fármacos que são usados para a prevenção do cancro da mama e que diminuem o risco de recidiva em mulheres com antecedentes desta doença, podem ser divididos em dois grupos: os moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (MSRE) como é o caso do tamoxifeno e raloxifeno, e os inibidores e inativadores da enzima aromatase que inclui o anastrozole e o letrozole, sendo estes inibidores, e o exemestano que é um inativador da aromatase (National Cancer Institute, 2015).

3.4.1 Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio

O tamoxifeno e o raloxifeno pertencem à família dos MSRE e estes são usados na prevenção do cancro da mama em mulheres de alto risco (Pickar & Komm, 2015). Tanto o tamoxifeno como o raloxifeno reduzem o risco de cancro da mama em mulheres na pós-menopausa, no entanto o tamoxifeno também diminui o risco em mulheres na pré-menopausa. Após o tratamento, com qualquer dos dois fármacos, a duração do risco pode permanecer durante vários anos (National Cancer Institute, 2015).

O tamoxifeno é normalmente usado para tratar tipos de cancro da mama dependentes de estrogénio (Mahon, 2005). Este medicamento inibe o crescimento das células do tumor devido à sua atividade anti estrogénica, ou seja, através da sua inibição competitiva na ligação aos recetores de estrogénio. Um estudo demonstrou que a sua utilização durante 5 anos, em pacientes com recetor de estrogénio positivo (RE+), reduziu a taxa anual de mortalidade por cancro da mama em cerca de 31% (Bodai & Tuso, 2015; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005). Um estudo associou que mulheres com cancro da mama precoce, e que foram sujeitas a uma terapêutica adjuvante com tamoxifeno durante 3 ou 5 anos, tiveram uma redução na recorrência e mortalidade em cerca de 26,4% e 14,5% respetivamente (Pickar & Komm, 2015). Outro estudo demonstrou que a utilização do tamoxifeno durante 5 anos ou mais produziu uma diminuição do risco em 49% de cancro da mama invasivo e 50% de cancro da mama não invasivo (Pickar & Komm, 2015). No entanto, apesar do tamoxifeno ser considerado como primeira linha de tratamento hormonal para o cancro da mama RE+, é necessário ter atenção para alguns dos seus efeitos colaterais, nomeadamente, um maior risco de sangramento vaginal, cancro do endométrio e

eventos de tromboembolismo venoso, incluindo acidente vascular cerebral, embolia pulmonar e trombose venosa profunda (Mehta & Carpenter, 2014; Pickar & Komm, 2015; Pruthi, Heisey, & Bevers, 2015). Contrariamente ao tamoxifeno, o raloxifeno apresenta menos efeitos de toxicidade, uma vez que origina reduzidos eventos de tromboembolismo venoso e de cancro do endométrio. Contudo, o raloxifeno também possui efeitos anti estrogénios, segundo um estudo a sua eficácia para a prevenção do cancro da mama foi demonstrada, após se ter verificado uma redução do risco de cancro da mama invasivo em cerca de 38% com raloxifeno. Deste modo, tanto o raloxifeno como o tamoxifeno são boas escolhas preventivas para mulheres na pós-menopausa e com risco aumentado de cancro da mama (Pickar & Komm, 2015; Vogel *et al.*, 2010).

No âmbito da terapia hormonal adjuvante, para mulheres que permanecem na pré-menopausa o tratamento com tamoxifeno deve ser continuado pelo menos durante 10 anos. No caso de mulheres na pós-menopausa, estas devem começar a tomar um inibidor da aromatase, após o tratamento local (cirurgia ou radioterapia) ter sido terminado e continuar durante 5 anos (Mehta & Carpenter, 2014). Os inibidores da aromatase têm sido revelados ser mais eficazes do que o tamoxifeno em mulheres na pós-menopausa (Anampa *et al.*, 2015). Isto deve-se ao facto destes medicamentos terem diferentes modos de ação, e também porque a menopausa é um dos fatores mais importantes para definir o seu uso terapêutico. A definição da menopausa é por vezes um desafio na prática clínica, por esse motivo, as mulheres na perimenopausa são o grupo mais complexo para se recomendar terapia hormonal. Contudo, estas mulheres devem iniciar um MSRE, por exemplo o tamoxifeno durante 2 a 3 anos enquanto a menstruação persistir, e quando se confirmar que a função ovárica terminou definitivamente, pode se dado um inibidor da aromatase durante 5 anos (Mehta & Carpenter, 2014).

3.4.2 Inibidores e inativadores da enzima aromatase

Tanto os inibidores (anastrozole e letrozole) como os inativadores (exemestano) são agentes que inativam ou inibem a enzima aromatase, e ambos estão indicados apenas em mulheres na pós-menopausa, pois mesmo depois dos ovários deixarem de produzir estrogénios, existem outros tecidos que continuam a produzir esta hormona. Desta forma, o bloqueio da enzima aromatase vai provocar a supressão dos estrogénios de origem suprarrenal, que na menopausa é a sua principal fonte de origem (Contreras C & Ferri, 2010; National Cancer Institute, 2015). Estes agentes têm por isso um papel

importante no tratamento de mulheres na pós-menopausa com cancro da mama que expressam recetores hormonais positivos (RH+). Em alguns casos de estadios iniciais do tumor ou com evidências de metástases, tem-se verificado que as recidivas da doença diminuíram significativamente e a sobrevivência global aumentou (Contreras C & Ferri, 2010).

Os inibidores da aromatase têm sido avaliados quanto à sua segurança e eficácia para a prevenção do cancro da mama em mulheres na pós-menopausa e que possuem um elevado risco da doença. Da mesma forma, várias opções terapêuticas preventivas para a redução do risco de cancro da mama têm sido expandidas, com o intuito de incluir não só os MSRE, como o tamoxifeno e o raloxifeno, mas também os inibidores da aromatase, com a intenção de reduzir a probabilidade de se vir a desenvolver cancro da mama RH+ (Cuzick *et al.*, 2014; Pruthi *et al.*, 2015). Estudos independentes realizados a várias mulheres, com o objetivo de constatar que tais inibidores e inativadores da aromatase podem beneficiar mulheres que estão na pós-menopausa e que têm alto risco de cancro da mama, verificaram que houve uma redução do risco após a utilização destes, no caso do anastrozole o risco foi reduzido em cerca de 53% enquanto com o exemestano a redução foi de 65%, desta forma comprova-se o efeito de prevenção de ambos os fármacos (Cuzick *et al.*, 2014; Goss *et al.*, 2011).

3.4.3 Remoção do ovário e Mastectomia

Os ovários são os principais produtores de estrogénios em mulheres na pré-menopausa, desta forma, retirando os ovários a maior parte da produção pára, por isso a ablação ovárica é outro tipo de terapêutica hormonal eficaz. Outras maneiras de reduzir os estrogénios é através da irradiação dos ovários, e a mais recente técnica é a utilização de fármacos agonistas da hormona LHRH (hormona libertadora da hormona luteinizante), que através do bloqueio da LHRH no cérebro bloqueiam a produção de estrogénios no ovário (Baum *et al.*, 2006; NCCN, 2011). Com base num estudo realizado a mulheres com menos de 50 anos de idade, na pré-menopausa e com cancro da mama precoce RE+, tendo estas sido submetidas a ablação ovárica, obtiveram uma redução na recorrência anual em 25% e da mortalidade em 24% (Baum *et al.*, 2006). Mulheres sobreviventes de cancro da mama podem vir a desenvolver cancro do ovário. Este risco de desenvolver cancro do ovário está muitas vezes relacionado com as mutações existentes nos genes BRCA1 e BRCA2. Um estudo estimou que, para estas mulheres em que as mutações são conhecidas, cerca de 24% a 54% podem desenvolver

cancro do ovário aos 70 anos de idade. Nestes casos uma ovariectomia (remoção cirúrgica de um ou ambos os ovários) profilática pode ser uma estratégia de prevenção prudente (Mahon, 2005).

Para além da ovariectomia bilateral que reduz o risco de cancro da mama em 50%, a mastectomia também é uma cirurgia profilática que tem como estratégia a redução do risco, mas neste caso em cerca de 90% a 95% (Mahon, 2005; Pereira *et al.*, 2012). Mulheres submetidas a ovariectomia bilateral profilática só podem reduzir o risco de cancro da mama em 60%, e apesar dos efeitos colaterais relacionados com uma menopausa precoce, um estudo revelou que 50,3% das mulheres preferiram esta cirurgia preventiva em comparação a 14,9% que optaram pela mastectomia profilática, uma vez que esta era considerada demasiado agressiva. Estas mulheres que optaram pela ovariectomia bilateral profilática eram normalmente sobreviventes de cancro da mama e tinham em média 47 anos de idade (Scheuer *et al.*, 2002; Vaz, 2013). Esta preferência pode estar também relacionada com o facto destas mulheres de mais idade já terem cumprido os seus objetivos de fertilidade (Pereira *et al.*, 2012). No entanto, a mastectomia bilateral profilática é em vários casos uma escolha para algumas mulheres portadoras das mutações BRCA1 e BRCA2, pois a presença destas mutações pode aumentar o risco de cancro da mama até 80% (King, Marks, & Mandell, 2003; Vaz, 2013). Portanto, para as mulheres sobreviventes de cancro da mama, o procedimento da mastectomia preventiva, pela sua alta eficácia na redução do risco de cancro da mama contra lateral, é muitas vezes preferido, pois para além melhorar a qualidade de vida também diminui a preocupação de desenvolver cancro da mama (Vaz, 2013). Um estudo realizado a mulheres com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, e com os ovários intatos, de forma a estimar a eficácia da mastectomia profilática bilateral para a redução do risco de cancro da mama, sugere que estas mulheres de alto risco após a cirurgia tinham uma redução do risco de cancro da mama em 90%. Neste mesmo estudo, esta mastectomia profilática bilateral também reduziu o risco em mulheres com ovariectomia bilateral profilática prévia ou concomitante em cerca de 95% (Rebbeck *et al.*, 2004).

3.5 Abordagem não convencional

De acordo com estudos realizados nos últimos anos, o estilo de vida tem desempenhado um papel relevante na incidência do cancro e mortalidade. Estima-se que mais de metade de todos os cancros poderiam ser evitados através de um estilo de vida

saudável (Dart, Wolin, & Colditz, 2013). Desta forma, a abordagem não convencional baseia-se essencialmente em comportamentos modificáveis que as mulheres podem adotar, podendo contribuir para que alguns fatores de risco sejam evitados. Assim, compete a cada mulher mudar o seu estilo de vida, começando pela prática de exercício físico regular e hábitos alimentares saudáveis.

É necessário avaliar os efeitos que a alimentação energética, a atividade física e o peso corporal, podem desempenhar na potencial associação com o cancro da mama (Irwin *et al.*, 2010).

Com base num estudo realizado à população portuguesa, cuja finalidade era descrever o conhecimento que os portugueses tinham sobre o cancro, nomeadamente, a perceção do risco, a consciência das causas e quais os comportamentos de prevenção, concluiu-se que 47,5% dos entrevistados identificaram o cancro da mama como o mais frequente em Portugal, 72% nomearam que os estilos de vida eram a principal causa de cancro e cerca de 40,2% selecionaram que o comportamento preventivo mais importante era não fumar. No entanto é necessário ter em conta o nível de educação dos participantes, uma vez que foram detetadas falhas na perceção que os inquiridos tinham sobre os diferentes aspetos relacionados com o cancro. Deste modo, existem vários aspetos que podem ser melhorados. Os resultados deste estudo podem contribuir para o planeamento e avaliação das campanhas de sensibilização assim como para intervenções de prevenção primária em Portugal (Costa *et al.*, 2015). Tais intervenções são uma forma particularmente eficaz no combate ao cancro, visto que entre um terço e metade dos cancros podem ser evitados através da redução dos riscos modificáveis (Vineis & Wild, 2014).

Um outro estudo, mas este realizado à população Irlandesa, com o intuito de avaliar os níveis de conhecimento público sobre os fatores de risco do cancro, demonstrou que uma parte considerável dos Irlandeses está mal informada sobre estes fatores. Apenas 6% dos participantes mencionaram a idade como um fator de risco, 26% acreditavam que mais de 50% dos cancros eram herdados e 53% acreditavam que entre 10% e 20% dos cancros eram hereditários, 15% admitiam que se o cancro estava nas suas famílias não havia nada que pudessem fazer sobre o seu risco pessoal, no entanto, somente um em cada sete acreditavam que o risco de cancro não era modificável. Cerca de 81% dos entrevistados estavam preocupados com o desenvolvimento do cancro, e os cinco principais fatores de risco registados foram tabaco (87%), alimentação (76%), genética (47%), álcool (42%) e obesidade (33%).

Muitos riscos atribuídos à genética, meio ambiente e stresse eram superestimados, enquanto a idade, obesidade e luz solar eram subestimados. Felizmente, a grande maioria da população estava ciente de que 30 minutos de atividade física diária pode reduzir o risco de cancro. Uma vez que as convicções sobre a saúde determinam os comportamentos, estes dados podem comprometer a promoção da consciência sobre o cancro. Várias campanhas de promoção da saúde podem ser feitas com o objetivo de melhorar a compreensão dos fatores de risco e aumentar a prevenção, permitindo a redução da carga global do cancro a longo prazo (Ryan *et al.*, 2015).

Existem várias recomendações que após os tratamentos, os sobreviventes poderão seguir para reduzir o risco e prevenir o cancro. Neste âmbito, algumas organizações apresentam várias orientações fundamentais e benéficas, que se destinam não só a quem está a receber tratamento mas também a sobreviventes de cancro. Algumas das recomendações americanas da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AIRC) para prevenção do cancro propõem sobretudo, manter um peso saudável, ser ativo fisicamente pelo menos 30 minutos por dia através da caminhada, evitar bebidas açucaradas e alcoólicas, limitar o consumo de alimentos energéticos, ou seja, ricos em açúcar, gordura e pobres em fibras, comer várias variedades de legumes, frutas, cereais integrais e leguminosas, limitar o consumo de carnes vermelhas e de alimentos salgados (WCRF/AIRC, 2007). Em Portugal existe a organização da Liga Portuguesa Contra o Cancro que dá apoio aos doentes oncológicos. Esta entidade nacional também tem recomendações semelhantes com o objetivo de reduzir o risco do cancro. Uma vez que 75% a 80% dos cancros são originados por fatores associados ao estilo de vida, cerca de 40% dos cancros podem ser evitados através de mudanças comportamentais. De forma a evitar o sedentarismo, recomenda-se pelo menos 60 minutos de atividade física moderada ou vigorosa diariamente. Para uma dieta saudável, recomenda-se a preferência pelo azeite para a confeção dos alimentos, assim como a escolha de alimentos que ajudam a prevenir a doença, nomeadamente os peixes gordos (sardinha, salmão, cavala) que são fontes de ómega-3 (Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2009).

O Projeto Safira é uma associação que surge como consequência de uma história pessoal na luta contra o cancro, e pretende servir de instrumento social com o objetivo de promover um melhor acesso a escolhas informadas a nível do tratamento e prevenção do cancro, inclusive o cancro da mama. Neste âmbito aborda variados temas a nível do

aumento ou diminuição do risco de cancro da mama, nomeadamente os benefícios do exercício físico e a alimentação saudável e prejudicial (Projeto Safira, 2015).

Com a finalidade de avaliar a adesão às diretrizes existentes sobre a prevenção do cancro e o risco de cancro da mama, dois estudos basearam-se nas recomendações disponíveis pela WCRF/AICR e a *American Cancer Society*. O estudo realizado por Hastert *et al.*, (2013) avaliou 6 recomendações da WCRF/AICR relacionadas com a gordura corporal, atividade física, álcool, carnes vermelhas, alimentos de origem vegetal e alimentos que promovem o aumento de peso, e verificaram que o risco de cancro da mama diminuiu 60% nas mulheres na pós-menopausa que aderiram pelo menos a 5 dessas recomendações (Hastert, Beresford, Patterson, Kristal, & White, 2013). No outro estudo, este realizado por Catsburg *et al.*, (2014) também investigaram a associação entre o risco de cancro da mama e a adesão a dois conjuntos de diretrizes específicas, tendo sido observado que a adesão a todas as 6 orientações da *American Cancer Society* reduziu em 31% o risco de cancro da mama, enquanto a adesão a 6 ou 7 das orientações da WCRF/AICR diminuiu o risco em 21%. Deste modo, ambos os estudos suportam a hipótese de que o aumento da aderência da população às recomendações atuais para prevenção do cancro pode reduzir a incidência de cancro da mama, portanto o destaque pela promoção destas diretrizes de prevenção do cancro pode ser benéfico para todas as mulheres (Catsburg et al., 2014; Hastert et al., 2013).

3.5.1 Exercício físico

A atividade física tem vindo a assumir um papel fundamental na prevenção do cancro da mama. Um estudo liderado pelo Dr. Rose Frisch revelou que a prevalência de cancro da mama foi inferior em mulheres que eram atletas na faculdade quando comparado com mulheres que não eram atletas. Outro estudo, mas este orientado pelo Dr. Leslie Bernstein, demonstrou que as mulheres jovens (<40 anos de idade) que praticavam exercício físico durante 3,8 horas/semana tiveram uma redução do risco de cancro da mama, em comparação com mulheres que não praticavam qualquer exercício. Neste contexto, estes dois pesquisadores, desenvolveram a hipótese de que a atividade física pode prevenir o cancro da mama (Irwin *et al.*, 2010). Este efeito protetor que a atividade física tem sobre o cancro da mama aumenta com os níveis crescentes de atividade, ou seja, quanto mais atividade física, melhor poder protetor. No entanto, esta recomendação deve ser moderada em pacientes com doença cardiovascular (Boyle *et al.*, 2003). Segundo um estudo, existem evidências de que a atividade física é um dos

fatores protetores da evolução do cancro da mama, e este estudo demonstra que, quanto menor for a idade em que se inicia a atividade física, maior será a proteção contra o desenvolvimento do cancro da mama (López-Köstner & Zarate, 2012).

A atividade física é acompanhada por uma contração muscular que resulta num maior gasto de energia. Esta atividade pode ser agrupada em leve, moderada ou vigorosa, consoante o seu gasto energético. Assim, diversos exercícios como caminhar, correr, andar de bicicleta e até tarefas domésticas diárias podem contribuir para um papel protetor sobre o cancro da mama (Maître, 2013). Vários estudos consideram a atividade física como um fator protetor em mulheres na pós-menopausa com cancro da mama (Inumaru *et al.*, 2011). Um estudo realizado por Sprague *et al.*, (2007) demonstrou que mulheres ao realizarem em média 6h de atividade física de lazer por semana tinham uma redução do risco de cancro da mama invasivo em 23%, quando comparadas com mulheres inativas. Esta redução do risco foi limitada a mulheres sem história familiar de primeiro grau de cancro da mama, e foi mais forte para mulheres na pós-menopausa do que para mulheres na pré-menopausa (Sprague *et al.*, 2007).

Contudo, é importante após um diagnóstico de cancro da mama, encorajar as mulheres a manterem ou aumentarem, se possível, a sua atividade física, isto porque pode ser benéfico para a sua saúde, uma vez que qualquer atividade de intensidade moderada ou vigorosa, como caminhada rápida, andar de bicicleta ou nadar cerca de 3h por semana pode diminuir o seu risco de mortalidade (Irwin *et al.*, 2008; Vijayvergia & Denlinger, 2015). Da mesma forma, após os tratamentos adjuvantes a atividade física deve ser continuada, isto porque alguns sintomas secundários têm sido relacionados com estas terapêuticas, como a fadiga e a depressão, que podem persistir durante meses ou anos, mesmo depois do tratamento ter sido terminado, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes oncológicos, diante disso, tais sintomas não devem ser desvalorizados (López-Köstner & Zarate, 2012). Segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network*, a atividade física é uma recomendação favorável que pode ajudar a melhorar estes sintomas relacionados com o cancro (López-Köstner & Zarate, 2012; NCCN, 2015). Com o intuito de melhorar alguns dos efeitos secundários produzidos pelos tratamentos, estudos evidenciam que o exercício físico aeróbico, nomeadamente caminhada, corrida, ciclismo e natação, podem ser benéficos e ter uma intervenção terapêutica comportamental eficaz (Mustian, Sprod, Janelins, Peppone, & Mohile, 2012). Outro estudo também apoia a hipótese de que a atividade física frequente, pode ser útil no tratamento da fadiga crónica, durante e após o tratamento do

cancro da mama, uma vez que as pacientes com pelo menos um nível moderado de atividade física revelaram índices mais baixos de fadiga (Van Waart *et al.*, 2015).

Segundo um estudo realizado por Ibrahim *et al.*, (2011), a atividade física após o diagnóstico de cancro da mama diminui o risco de recorrência em 24% e da mortalidade por cancro da mama em 34% a partir de 3 horas de caminhada semanais (Ibrahim & Al-Homaidh, 2011). Esta prática de exercício é benéfica em todas as idades, podendo a sua prática regular ao longo da vida contribuir para uma maior diminuição deste risco. Esta vantagem está relacionada com o grau de gasto de energia total. No entanto, mulheres com neoplasia mamária na fase pós-menopáusica que tenham ganho peso e cuja manutenção e equilíbrio do peso não seja compensada pela atividade física, durante este período de vida, vão ter menos benefício no que diz respeito ao exercício físico reduzir o risco de cancro da mama (Maître, 2013).

Outros estudos demonstraram que a introdução e adesão à prática regular de exercício físico foi significativa em pacientes com cancro da mama, ou seja, mulheres sobreviventes no período pós-tratamento tiveram uma implementação de exercício físico, durante 12 semanas, na sua atividade habitual. Tendo sido comprovado que 90% destas mulheres introduziram e aumentaram de forma considerável os seus níveis de atividade física semanais. Desta forma, foi possível observar mudanças positivas e benéficas no comportamento das pacientes (López-Köstner & Zarate, 2012; Matthews *et al.*, 2007). Contudo, mulheres sobreviventes de cancro devem ter uma prescrição do exercício individualizada e adaptado ao seu estado de saúde, tendo em conta a trajetória da doença e o condicionamento físico atual, a fim de ser seguro e eficaz (Mustian *et al.*, 2012).

Em geral, a atividade física tem uma grande influência positiva na qualidade de vida das mulheres com cancro da mama submetidas a tratamentos, e uma vez que a sua prática regular parece estar associada a uma diminuição de 30% do risco de mortalidade, é possível melhorar a sobrevivência e contribuir para a diminuição do fator de risco que é a obesidade (López-Köstner & Zarate, 2012; Patterson, Cadmus, Emond, & Pierce, 2010). Existem também recomendações que as mulheres podem seguir para prevenir o cancro, e neste contexto, a *American Cancer Society* recomenda 150 minutos de exercício físico moderado por semana, enquanto a WCRF/AIRC sugere um nível mais elevado, recomendando 30 minutos de atividade moderada diária, o que equivale a 210 minutos semanais (Catsburg *et al.*, 2014).

Peso corporal

Em relação à obesidade, atualmente existem mais pessoas acima do peso normal (Vineis & Wild, 2014). A associação da obesidade com o risco de cancro da mama é diferente para mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, pois mulheres com um índice de massa corporal (IMC) mais elevado na pós-menopausa têm maior risco de contrair cancro, enquanto, mulheres obesas na pré-menopausa estão associadas a uma diminuição do risco (Baer, Tworoger, Hankinson, & Willett, 2010).

Mulheres com excesso de peso e com cancro da mama têm maior tendência para terem uma recorrência, ao contrário de mulheres com um peso normal. Resultados de um estudo demonstraram que o ganho de peso após um diagnóstico de cancro da mama estava relacionado com taxas mais elevadas de recorrência e mortalidade, aproximadamente em cerca de 50%, quando comparado com mulheres que tinham mantido o seu peso. Por este motivo, após um diagnóstico de cancro da mama, as mulheres devem tentar manter o seu peso corporal de forma a evitar uma possível recorrência (Irwin *et al.*, 2010; Kroenke, Chen, Rosner, & Holmes, 2005). Normalmente, mulheres na pós-menopausa com um IMC superior a 30 kg/m^2 têm um maior risco de cancro da mama em cerca de 50%, do que mulheres magras com um IMC de 20 kg/m^2 (Key, Allen, Spencer, & Travis, 2002; Key, Verkasalo, & Banks, 2001). Vários estudos demonstram existir uma associação entre o aumento do risco de cancro da mama e o elevado peso corporal em mulheres na pós-menopausa (Boyle *et al.*, 2003). Um estudo comprovou que, mulheres com cancro da mama na pós-menopausa e com um IMC de 35 kg/m^2 ou superior, estava associado a um maior risco de recorrência da doença em comparação com mulheres com um IMC inferior a 23 kg/m^2 (Sestak *et al.*, 2010; Vijayvergia & Denlinger, 2015). Um outro estudo demonstrou que, possuir um IMC superior a 30 kg/m^2 conferia às pacientes com cancro da mama um aumento da taxa de mortalidade em 12,4%, em comparação com participantes com um peso normal cujo risco era apenas de 7,1% (Pierce *et al.*, 2007). Desta forma, é importante controlar o peso corporal e estudos indicam que o aumento da atividade física pode ter um efeito coadjuvante na redução do peso e consequentemente na prevenção de recidiva em sobreviventes de cancro (Irwin, George & Matthews 2010). No entanto, Baer *et al.*, (2010) verificaram que uma maior gordura corporal em idades jovens (infância e adolescência) pode estar associada a um menor risco de cancro da mama em mulheres na idade adulta (pré-menopausa e pós-menopausa) independentemente do IMC adulto, desta forma tais resultados podem

conferir um efeito protetor de longo prazo sobre o tecido mamário, originando assim uma redução permanente sobre o risco de cancro da mama (Baer *et al.*, 2010).

3.5.2 Hábitos alimentares

É importante não dissociar o exercício físico do aconselhamento nutricional, pois o risco de cancro da mama tende a aumentar quando não existe atividade física e a dieta é rica em hidratos de carbono, originando deste modo uma maior ingestão total de energia (Maître, 2013).

Vegetais

Um estudo demonstrou que mulheres sobreviventes de cancro da mama com alta atividade física e uma dieta rica em frutas e vegetais apresentavam uma redução do risco de mortalidade de 6% a 7%. Portanto, quem têm uma dieta saudável e come um mínimo de 5 porções diárias de fruta ou vegetais e realiza atividade física semanal equivalente a 30 minutos de caminhada a um ritmo moderado, pode aumentar a sua taxa de sobrevivência para 10 anos. Esta taxa de sobrevivência foi benéfica tanto para mulheres obesas como para não obesas (López-Köstner & Zarate, 2012; Pierce *et al.*, 2007).

Cada pessoa é responsável pelas suas escolhas alimentares, por isso, sabendo que a dieta pode ter uma influência benéfica na recidiva do cancro, as mulheres podem mudar a sua alimentação tornando-a mais saudável (Torres-Sánchez, Galván-Portillo, Lewis, Gómez-Dantés, & López-Carrillo, 2001). Estudos têm demonstrado que padrões alimentares definidos por um maior consumo de frutas, verduras e grãos integrais, e menor consumo de carnes vermelhas e sal, estão relacionados com um menor risco de morte por cancro (Norat *et al.*, 2015). Neste âmbito, Thomson *et al.*, (2011) demonstraram que uma maior ingestão total de vegetais está associada a uma redução de 44% do risco de recorrência do cancro da mama em mulheres sobreviventes que tomavam tamoxifeno em contexto terapêutico (Thomson *et al.*, 2011). Diante disso, uma dieta saudável pode melhorar a sobrevivência global após o diagnóstico de cancro da mama (Norat *et al.*, 2015).

Gordura insaturada

No que diz respeito aos ácidos gordos *trans* que são utilizados em alimentos doces e salgados provenientes de processos industriais, como por exemplo barras de

chocolate, biscoitos, bolos e bolachas, existem evidências de que estes podem aumentar o risco de cancro da mama (Chajes *et al.*, 2008; Norat *et al.*, 2015). No entanto, um maior consumo de ácidos gordos do tipo ómega-3 como o EPA (ácido eicosapentaenóico) e o DHA (ácido docosahexaenóico) a partir de fontes alimentares marinhas foram associados a uma redução de 25% na recorrência do cancro da mama em mulheres sobreviventes. O efeito protetor do EPA e do DHA foi observado através da ingestão média de 73 mg/dia, o que sugere que tal ingestão destes ácidos gordos pode ser obtida a partir do consumo de peixe, melhorando assim o prognóstico do cancro da mama (Fabian, Kimler, & Hursting, 2015; Patterson *et al.*, 2011).

Vinho

Apesar de existirem estudos que apoiam a hipótese de que a ingestão de bebidas alcoólicas aumenta o risco de cancro da mama, sendo por isso o álcool considerado um fator de risco, como referido anteriormente. Resultados de um estudo verificam que não é bem assim, Bessaoud *et al.*, (2008) observaram que mulheres recém-diagnosticadas com cancro da mama tiveram uma redução do risco em 49% com uma ingestão diária entre 10-12 g de vinho, tendo-se verificado também que a partir das 12 g o risco de cancro aumentava ligeiramente. Deste modo é possível sugerir que existe um limiar de ingestão de bebida alcoólica, abaixo do qual, neste caso o vinho atua como fator protetor, e acima como fator de risco (Bessaoud & Daurès, 2008).

Leite

Um estudo recente mostrou que o aumento do consumo total de laticínios com baixo teor de gordura pode estar associado a uma redução do risco de cancro da mama. Esta associação foi maior para mulheres na pré-menopausa. No entanto, o consumo de leite não foi associado a este risco (Dong *et al.*, 2011; Ferrini, Ghelfi, Mannucci, & Titta, 2015). Um outro estudo demonstra que, o consumo de laticínios ricos em gordura pode levar a um aumento dos níveis de estrogénios, em sobreviventes de cancro da mama de estadio inicial, podendo deste modo, aumentar o risco de recorrência e mortalidade por cancro da mama (Kroenke, Kwan, Sweeney, Castillo, & Caan, 2013). Como tal, o melhor conselho sobre a ingestão de leite e produtos lácteos de forma a prevenir o cancro da mama, é consumir estes alimentos em concordância com as recomendações de uma dieta saudável, restringindo a ingestão de gorduras saturadas (Ferrini *et al.*, 2015).

No que diz respeito aos componentes dos produtos lácteos, como o cálcio e a vitamina D, estudos demonstram que teores destes elementos podem reduzir o risco de cancro da mama (Moorman & Terry, 2004). Isto porque que estes constituintes podem ter efeitos anticancerígenos em células do cancro da mama, sobretudo em mulheres na pré-menopausa, podendo atuar como protetores contra esta doença (Dong *et al.*, 2011; Ferrini *et al.*, 2015).

Soja

Sobre a soja e os seus derivados, sabe-se que são a principal fonte de isoflavonas e que no intestino, estas são convertidas em compostos com propriedades antiestrogénica e antioxidantes. Existem dados que sugerem que o consumo destes produtos pode estar associado a um menor risco de cancro da mama (Al-Amri, 2005). A ligação entre o cancro da mama e os fitoestrogénios, mais especificamente as isoflavonas, surgiu a partir de um estudo que demonstra que a incidência do cancro da mama é mais baixa na população asiática que consome altas concentrações de produtos de soja, cujo teor de isoflavonas é alto. Uma das ações das isoflavonas é a inibição do crescimento das células do cancro da mama, a partir disso, o consumo de soja pode reduzir o risco cancerígeno (Bilal, Chowdhury, Davidson, & Whitehead, 2014; Ferrini *et al.*, 2015). Vários estudos realizados mostram que mulheres asiáticas que consomem maior quantidade de alimentos de soja, como o tofu e o leite de soja, apresentam uma diminuição significativa do risco de cancro da mama, tendo sido verificado que por cada 10 mg de isoflavonas consumidas diariamente houve redução do risco em cerca de 16%, desta forma o consumo de soja pode ter efeitos protetores contra o cancro da mama (Wu, Yu, Tseng, & Pike, 2008). Da mesma forma, Nechuta *et al.*, (2012) associaram o consumo de ≥ 10 mg de isoflavonas diárias após o diagnóstico de cancro da mama a uma redução do risco de recorrência em 25% (Nechuta *et al.*, 2012). Até então não existe nenhuma evidência que seja contra o consumo de alimentos de soja por parte de mulheres diagnosticadas com cancro da mama (Ferrini *et al.*, 2015).

3.5.3 Amamentação

A amamentação é vista como uma forma de prevenção do cancro da mama, sendo por isso uma prática muitas vezes encorajada pela sua probabilidade de reduzir o risco de cancro (Howell *et al.*, 2014). De acordo com a WCRF/AIRC a prática da lactação é considerada como um fator protetor para a neoplasia maligna da mama, tanto

para as mães, uma vez que o aleitamento protege a mãe contra o cancro da mama em todas as idades, bem como para as crianças pois protege-as contra o excesso de peso e obesidade, que é um fator de risco para o desenvolvimento de cancro (WCRF/AIRC, 2007). Tamimi *et al.*, (2012) demonstraram que para mulheres com aleitamento materno durante 4 meses ou mais, foi verificada uma redução em cerca de 40% do risco de cancro da mama invasivo (Tamimi *et al.*, 2012). A incidência desta neoplasia em países desenvolvidos poderia ser reduzida em cerca de 42%, unicamente pela longa duração de aleitamento materno (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002b). Um estudo realizado por Huo *et al.*, (2008) a mulheres na Nigéria revelou que o risco de desenvolver cancro da mama diminuiu 7% a cada 12 meses de amamentação. Além disso, neste mesmo estudo, estimou-se que a incidência do cancro da mama tinha aumentado 15% devido a um menor tempo do aleitamento materno por criança (Huo *et al.*, 2008).

3.5.4 Apoio psicológico

No âmbito da abordagem psicológica no cancro da mama, é importante perceber as consequências que o cancro da mama desencadeia, isto porque muitas vezes no próprio ambiente familiar, existe falta de expressividade e compreensão ao falar sobre este assunto (Remondes-Costa, Jimenéz, & Pais-Ribeiro, 2012).

Com o cancro da mama, muitas mulheres sentem mudanças significativas nas suas rotinas e no próprio estilo de vida, pois a doença traz consigo acontecimentos inesperados tanto a nível familiar, profissional e social. O domínio mais afetado é a diminuição da funcionalidade na execução das atividades da vida diária, nomeadamente, das funções domésticas desempenhadas. No entanto, também existe alteração a nível do próprio corpo feminino comprometendo, por vezes, a vivência da sexualidade. Deste modo, estas consequências marcantes põem em causa o papel feminino de mãe, esposa e trabalhadora (Remondes-Costa *et al.*, 2012).

Dada a situação de fragilidade que o cancro da mama origina, o apoio psicossocial deve ser trabalhado desde o início para promover uma melhor adaptabilidade por parte dos sobreviventes no processo de gestão desta doença. Os efeitos colaterais das terapêuticas têm um impacto direto não só no sofrimento físico, mas também em todas as outras dimensões da vida: psicológica, social e existencial. Por isso, as mulheres têm que aprender a lidar com a dor, sofrimento, fadiga, ansiedade, tristeza, e por vezes com a perda da autoimagem, autoestima e autonomia (Pinto & Pais-

Ribeiro, 2007). Um estudo com o objetivo de investigar o sofrimento psíquico em mulheres com cancro da mama após os tratamentos, demonstrou que 38,4% apresentavam ansiedade severa e 22,2% depressão, tendo a fadiga sido considerada como um possível fator de risco para o desenvolvimento destes sintomas (Vahdaninia, Omidvari, & Montazeri, 2010).

Apesar de muitas mulheres procurarem apoio, na família, amigos, valores ou crenças, outras sentem-se tristes e ansiosas por deixarem de ter a segurança e controlo sobre a doença que os tratamentos lhes davam. A vigilância da saúde destas sobreviventes pode deixar de ser feita por uma equipa especializada em oncologia, e passar a ser feita por uma equipa de cuidados de saúde primários, podendo, por isso, conduzir estas mulheres a uma incerteza e preocupação com a hipervigilância da sua saúde. Sintomas como depressão, stresse pós-traumático e possibilidade de recidiva do cancro podem continuar presentes e impedir que a qualidade de vida seja alcançada (Pinto & Pais-Ribeiro, 2007). Tendo por base as consequências negativas que os pacientes com cancro da mama sofrem após os tratamentos, tanto a nível de sintomas como emocionalmente, e que podem afetar a qualidade de vida e o bem-estar psicológico, um estudo concluiu que existe uma necessidade de programas de apoio psicossocial para pacientes com cancro da mama (Abu-Helalah, Al-Hanaqta, Alshraideh, Abdulbaqi, & Hijazeen, 2014). Tais programas de apoio podem incluir as terapias de grupo, e com base num estudo em que o intuito era analisar os efeitos destas terapias sobre os sintomas e qualidade de vida das mulheres com cancro da mama após completarem os tratamentos, foi possível verificar que as terapias de grupo reduziram significativamente a depressão, ansiedade e angústia nestas mulheres. O programa da terapia de grupo envolveu uma sessão semanal de 2 a 3 horas, durante 16 semanas, tendo estes resultados demonstrado alto nível de satisfação por parte das pacientes, por isso a utilização de programas de terapias de grupo podem ser vantajosos e viáveis, uma vez que se revelam úteis para lidar com os problemas físicos e emocionais das mulheres com cancro da mama, contribuindo para a redução destes (Yavuzsen, Karadibak, Cehreli, & Dirioz, 2012). Quanto à participação e adesão em programas de apoio, um estudo examinou a prevalência de comorbilidades psicológicas em mulheres sobreviventes de cancro da mama, tendo-se observado que 38% apresentavam ansiedade, 22% depressão e 12% stresse pós-traumático. Verificou-se também que 57% das mulheres tinham participado em programas de reabilitação, que são fornecidos para recuperar o funcionamento físico e psicossocial, e que 24% tinham participado em

outros programas de apoio psicossocial adicionais. No entanto, mulheres com angústia, de idade superior a 65 anos, com menor níveis de escolaridade e necessidades de apoio psicossocial, não participaram em programas de apoio, sendo por isso importante a promoção e implementação de intervenções psicológicas adaptadas especialmente para as mulheres mais velhas (Mehnert & Koch, 2008).

3.5.5 Medicinas alternativas

Para além dos comportamentos saudáveis do estilo de vida que abrangem o exercício físico regular, controlo do peso e hábitos alimentares saudáveis, existem outras áreas, nomeadamente categorias da medicina complementar alternativa (MCA) como o reiki, yoga, suplementos de ervas, acupuntura, massagens e terapias mente-corpo, que os sobreviventes de cancro têm vindo a adotar e a integrar conjuntamente com as terapias convencionais (Jones & Demark-Wahnefried, 2006).

Segundo o *National Center for Complementary and Alternative Medicine*, a MCA foi definida como um grupo de diversos sistemas médicos, práticas e produtos que não são atualmente consideradas como parte da medicina convencional (Saqib *et al.*, 2011). Vários estudos têm vindo a comprovar que o uso desta medicina alternativa está a crescer muito rapidamente entre os pacientes com cancro da mama. Um estudo que avaliou o uso da MCA, em pacientes que receberam quimioterapia adjuvante ou terapia endócrina na fase inicial do cancro da mama, concluiu que 28,3% utilizaram esta MCA com o principal objetivo de melhorar os sintomas relacionados com os tratamentos (Saghatchian *et al.*, 2014). Moran *et al.*, (2013) verificaram que a utilização da MCA é cada vez maior em pacientes com cancro da mama, pois 71% dos pacientes usaram medicinas alternativas, nomeadamente o reiki e a meditação durante a radioterapia (Moran *et al.*, 2013). Através de um estudo realizado por Fox *et al.*, (2013) a mulheres com cancro da mama na Irlanda, com o intuito de analisar o uso da medicina alternativa complementar, foi possível verificar que cerca de 55,7% usavam desde o diagnóstico, algumas formas de terapias alternativas, incluindo o reiki e os suplementos de ervas, sendo que as principais razões para o uso destas práticas foram a redução do stresse psicológico e sintomas/efeitos colaterais, respetivamente. A utilização destas terapias é muito comum em mulheres com cancro da mama na Irlanda, e tendo em conta que ficaram satisfeitas com as terapias que usaram é improvável que haja uma diminuição da utilização destes métodos (Fox *et al.*, 2013).

Segundo a *American Cancer Society*, terapia complementar é definida como aqueles métodos que os pacientes utilizam em simultâneo com a medicina convencional, e mulheres com cancro da mama acreditam que com a utilização destas terapias poderão reduzir o risco de recorrência da doença e desempenhar um papel mais ativo na recuperação, sobretudo ajudar a gerir o stresse (Hann *et al.*, 2005). A utilização das terapias complementares nestas pacientes varia de 28% a 72%, e tendem a ser as mais jovens, com mais educação e com estadios finais de cancro da mama que utilizam estas terapêuticas. O estado emocional pode ter influência, no momento em que se opta pela utilização das terapias complementares, pois mulheres que optaram por estas terapêuticas relataram ter mais sintomas de depressão e ansiedade sobre a recorrência do cancro. Por norma, a maioria dos pacientes não abandona os tratamentos convencionais, mas usam as medicinas alternativas como um complemento, muitos acreditam que o alívio dos sintomas pode melhorar a qualidade de vida e portanto permitir viver mais tempo (Hann *et al.*, 2005).

Diante disso, o uso deste tipo de medicinas alternativas vem dar resposta às necessidades psicossociais que podem não ser devidamente tratadas pelo sistema convencional biomédico (Jones & Demark-Wahnefried, 2006). No entanto, apesar das medicinas complementares alternativas poderem ter efeitos positivos, atenuando os efeitos colaterais do tratamento e melhorando a qualidade de vida dos pacientes, algumas destas práticas podem ter interferências com as terapias convencionais, sendo por isso fundamental avaliar as possíveis interações entre as MCA e os tratamentos convencionais, assim como entender melhor os hábitos e necessidades dos pacientes em termos das terapias complementares para que seja possível orientá-los e desenvolver abordagens alternativas mais integradas e individualizadas (Saghatchian *et al.*, 2014). Desta forma, os profissionais de oncologia podem estar perante uma abordagem mista, sendo necessário, identificar as terapias MCA de baixo risco que são suscetíveis de beneficiar os pacientes e ao mesmo tempo educá-lo sobre as terapias que podem ser motivo de preocupação (Fox *et al.*, 2013).

Em Portugal já se reconhecem estas terapias complementares como um complemento às terapias convencionais. A associação Laço, que se destina a promover iniciativas com um forte impacto a nível da prevenção, diagnóstico precoce e tratamento do cancro da mama, refere que após um tratamento de cancro da mama as terapias complementares podem ajudar muitas mulheres a retomar o controlo das suas vidas. Segundo a associação Laço, tais terapias visam promover o bem-estar físico,

psicológico e emocional, permitindo deste modo lidar com os efeitos colaterais dos tratamentos, com o intuito de reduzi-los. Alguns dos tipos mais conhecidos de terapia complementar que a Laço refere são nomeadamente, a acupuntura que se destina à inserção de agulhas finas em pontos de pressão em diferentes partes do corpo podendo ajudar no alívio da dor e náuseas, a aromaterapia que utiliza óleos essenciais aromáticos obtidos a partir de plantas também com a intenção de reduzir os efeitos colaterais, a fitoterapia que através da utilização de ervas promove o bem-estar geral, o shiatsu que se baseia numa massagem japonesa que opera sobre os pontos de pressão de forma a alcançar o relaxamento, e a meditação, como o yoga e o tai chi, que também ajudam a acalmar a mente através do relaxamento (Laço, 2015).

Também a associação Mama Help reconhece que as medicinas complementares podem ser usadas em combinação com as terapias médicas convencionais mas nunca em sua substituição. A associação Mama Help é um centro de apoio a doentes com cancro da mama situada na cidade do Porto, em Portugal, e tem como missão melhorar a qualidade de vida destes doentes. Mais uma vez as medicinas complementares são usadas na Oncologia para ajudar a diminuir os efeitos colaterais dos tratamentos convencionais, nomeadamente o stresse, fadiga, depressão, tristeza, náuseas e vómitos, sendo que as terapias mais indicadas para estas queixas englobam o reiki, acupuntura, yoga e tai chi (Mama Help, 2015).

Reiki

O reiki é considerado uma técnica que proporciona paz, bem-estar e equilíbrio. O significado da palavra “reiki” pode ser traduzido em “força da energia vital do Universo”, e o corpo utiliza esta energia vital para se recompor em caso de ferimentos ou doenças. Quando existe uma diminuição na circulação dessa energia, o corpo enfraquece, podendo levar ao aparecimento de desordens físicas ou mentais. Esta falta de energia vital também poderá estar na origem de grande parte dos conflitos que surgem no dia-a-dia. Por isso, através da captação da energia vital existente no Universo é possível corrigir todas essas carências, quer sejam físicas, mentais, espirituais ou materiais. Desta forma, o reiki é um dos métodos mais fáceis para captar essa energia (Escola Portuguesa de Reiki e Terapias Complementares, 2015).

O reiki é uma técnica japonesa, descoberta em meados do século XIX pelo Dr. Mikao Usui. Esta técnica procura através do relaxamento e da redução do stresse, ajudar a equilibrar a energia vital, baseando-se na aplicação de uma série de posições da mão

em cima do corpo, promovendo o equilíbrio global e para que este absorva a energia transmitida pelo Universo. Esta é uma terapia não farmacológica não invasiva, realizada em sessões de aproximadamente 60 a 90 minutos, e tem sido descrita como uma intervenção que reduz a ansiedade e a angústia, permitindo e facilitando os sentimentos de bem-estar (Escola Portuguesa de Reiki e Terapias Complementares, 2015; Orsak, Stevens, Brufsky, Kajumba, & Dougall, 2015; Potter, 2007).

Um estudo que examinou os efeitos da terapia de reiki na melhoria da qualidade de vida, humor e sintomas de angústia durante a quimioterapia em pacientes com cancro da mama constatou que, após algumas sessões de reiki esta intervenção melhorou a qualidade de vida dos participantes, pois estes relataram que durante a quimioterapia a dor, ansiedade, fadiga, sintomas de sofrimento e estados de humor negativos diminuíram, enquanto o conforto e bem-estar melhoraram. Todos os pacientes classificaram o reiki de relaxante e não houve relatos de efeitos colaterais. Desta forma, esta técnica pode ser considerada como uma forma de tratamento e intervenção eficaz na prática clínica, uma vez que visa melhorar o bem-estar dos pacientes (Orsak *et al.*, 2015).

Existem unidades de saúde em Portugal que já implementaram a prática desta terapia de reiki, nomeadamente o Hospital de São João, no Porto (Reiki Studio Porto, 2015). Segundo a Associação Portuguesa de Reiki, também o Centro Hospitalar da Cova da Beira já conta, desde Setembro de 2013, com sessões de reiki gratuitas. Com a ajuda da Associação Portuguesa de Reiki projetos têm vindo a ser desenvolvidos com o objetivo de promover a integração desta técnica nas áreas da saúde (Associação Portuguesa de Reiki, 2014).

Terapia da polaridade

Para além do reiki, existe a Terapia da Polaridade (TP), que é uma prática complementar alternativa que também usa o toque humano suave para equilibrar os campos de energia e restaurar o bem-estar. Esta TP foi desenvolvida em 1947 pelo Dr. Randolph Stone e praticantes desta prática acreditam que esta técnica promove a cura, relaxamento e bem-estar através da desobstrução e equilíbrio do fluxo de energia, restabelecendo a homeostase do campo energético humano. A fadiga induzida pela radioterapia pode ser tratada através desta abordagem não farmacológica, pois segundo um estudo, que tinha como finalidade analisar a eficácia que a TP poderia ter na redução da fadiga relacionada com o cancro, verificou-se que 80% das mulheres que receberam

a TP relataram uma diminuição dos níveis de fadiga logo após a primeira sessão que durava entre 60 e 75 minutos. Para além desta melhoria, também se verificaram benefícios na saúde e bem-estar das mulheres submetidas à radioterapia para o cancro da mama (Roscoe, Matteson, Mustian, Padmanaban, & Morrow, 2005).

Fitoterapia

A prática da medicina alternativa chinesa tem vindo a aumentar, e o uso de produtos à base de plantas chinesas tem sido comum por parte dos pacientes com cancro da mama tratados com tamoxifeno (Tsai, Lai, & Wu, 2014). Como já referido anteriormente, o tamoxifeno é utilizado em hormonoterapia, e um dos efeitos secundários é o risco de cancro do endométrio (Pruthi *et al.*, 2015). Neste contexto, algumas mulheres podem recorrer a plantas medicinais com a intenção de diminuir este risco. Um estudo com o objetivo de estimar a influência do uso de produtos à base de plantas chinesas sobre o risco de cancro do endométrio, verificou que a maioria das mulheres com cancro da mama RE+ consumia ervas terapêuticas com o objetivo de aliviar não só os sintomas resultantes do tratamento, mas também reduzir o risco de cancro do endométrio. A planta medicinal chinesa mais usada foi a Jia Wei Xiao Yao San (Augmented Rambling pó), e o uso desta planta foi associada a uma diminuição do risco de cancro do endométrio em mulheres com cancro da mama tratadas com tamoxifeno (Tsai *et al.*, 2014).

A quimioprevenção é uma estratégia utilizada para reduzir o risco de cancro da mama, e alguns compostos de plantas naturais têm sido usados como potenciais agentes desta quimioprevenção. A α -hederin, uma saponina triterpenóide derivada da *Clematis ganpiniana*, é um exemplo de produtos vegetais naturais, e segundo um estudo em que foram utilizadas duas linhagens de células de cancro da mama humano MCF-7 e MDA-MB-231 com o objetivo de avaliar a inibição do crescimento, a α -hederin demonstrou possuir uma forte atividade inibidora sobre as células do cancro da mama, assim como uma capacidade de induzir a apoptose destas células cancerígenas (Cheng *et al.*, 2014).

3.6. Resumo dos resultados da abordagem convencional e da abordagem não convencional

Os vários estudos encontrados nesta revisão relativos às duas abordagens, convencional e não convencional, sobre a prevenção de recidiva do cancro da mama encontram-se nas tabelas 2a) e 2b) respetivamente. As duas tabelas encontram-se agrupadas da mesma forma, pelo tipo de intervenção e respetivos resultados.

Nesta compilação é visível que ambas as abordagens são benéficas e eficazes a nível de resultados, e por isso semelhantes, com exceção da abordagem não convencional referente ao peso corporal, que demonstra um aumento da mortalidade por cancro da mama devido ao aumento do peso por parte das mulheres com cancro.

Na tabela 2a), a abordagem convencional engloba intervenções de terapia endócrina adjuvante, quimioprevenção e cirurgias profiláticas, sendo que os resultados da ablação ovárica revelam-se semelhantes aos obtidos em mulheres que receberam terapia endócrina adjuvante, ou seja, verifica-se uma redução da recorrência do cancro da mama em aproximadamente 25%. Os benefícios da quimioprevenção revelam-se maioritariamente acima de 50% na redução do risco. A mastectomia é aquela que de ambas as abordagens se evidencia com melhores resultados, com uma redução do risco em 90%.

A abordagem não convencional, como apresentada na tabela 2b), revela-se mais variada abrangendo o exercício físico, hábitos alimentares, amamentação, apoio psicológico e medicinas alternativas. O exercício físico semanal e os hábitos alimentares incluindo a soja e os ácidos gordos ómega-3 apresentam uma redução do risco de recorrência do cancro da mama entre 23% e 25%. Mais discrepantes são alguns dos resultados da amamentação e da ingestão diária de frutas ou vegetais, em que se observa redução do risco tanto em 7% como em 40%. Um dos estudos revela que a ingestão diária máxima de 12g de vinho pode reduzir o risco de cancro da mama em 49%. A nível do apoio psicológico e medicinas alternativas os estudos demonstram benefícios sintomatológicos.

Tabela 2a. Resumo dos resultados dos estudos obtidos na abordagem convencional.

	Autor (ano)	População/Amostra	Intervenção		Resultados
Abordagem convencional	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005	♀ cancro da mama RE+ (N=18000)	Terapia endócrina adjuvante	Tamoxifeno durante 5 anos	Redução da taxa anual de mortalidades por cancro da mama em 31%
	Pickar & Komm, 2015	♀ cancro da mama precoce (N=8349)		Tamoxifeno entre 3 a 5 anos	Redução de 26,4% nas recorrências e 14,5% na mortalidade
		♀ (>35 anos de idade) alto risco de cancro da mama (N=13388)	Quimioprevensão	20 mg diárias de tamoxifeno durante ≥ 5 anos	Redução do risco de cancro da mama invasivo em 49% e de cancro da mama não invasivo em 50%
	Vogel <i>et al.</i> , 2010	♀ (>35 anos de idade) na pós-menopausa risco de cancro da mama (N=9745)		60 mg diárias de raloxifeno durante 5 anos	Redução do risco de cancro da mama invasivo em 38%
	Cuzick <i>et al.</i> , 2014	♀ (40-70 anos de idade) na pós-menopausa (N=1920) risco aumentado de cancro da mama Controlo (N=1944)		1 mg diária de anastrozole durante 5 anos	Redução do risco de cancro da mama em 53%
	Goss <i>et al.</i> , 2011	♀ (>35 anos de idade) na pós-menopausa alto risco de cancro da mama (N=4560)		25 mg diárias de exemestano durante 3 anos	Redução do risco de cancro da mama em 65%
	Baum <i>et al.</i> , 2006	♀ (<50 anos de idade) na pré-menopausa cancro da mama precoce RE+ (N=2102)	Cirurgia	Ablação ovárica	Redução da recorrência anual em 25% e da mortalidade em 24%
	Rebbeck <i>et al.</i> , 2004	♀ alto risco de cancro da mama / remoção dos ovários (N=105) Controlo (N=378)		Mastectomia profilática bilateral	Redução do risco de cancro da mama em 90%

Tabela 2b. Resumo dos resultados dos estudos obtidos na abordagem não convencional.

	Autor (ano)	População/Amostra	Intervenção		Resultados
Abordagem não convencional	Sprague <i>et al.</i> , 2007	♀ (20-69 anos de idade) cancro da mama invasivo / história familiar de cancro da mama (N=5449)	Exercício físico	6h semanais de atividade física de lazer	Redução do risco de cancro da mama invasivo em 23%
	Ibrahim <i>et al.</i> , 2011	♀ cancro da mama invasivo (N=12108)		3h semanais de caminhada após diagnóstico de cancro da mama	Redução do risco de recorrência do cancro da mama em 24% e da mortalidade por cancro da mama em 34%
	Kroenke <i>et al.</i> , 2005	♀ cancro da mama invasivo (N=5204)	Peso corporal	Aumento do peso (0,5-2 kg/m ² e >2 kg/m ²) após diagnóstico de cancro da mama	Aumento da recorrência e mortalidade por cancro da mama em ±50%
	Pierce <i>et al.</i> , 2007	♀ (< 70 anos de idade) estadio inicial de cancro da mama (N=1490)		IMC >30 kg/m ²	Aumento da taxa de mortalidade em 12,4%
	Thomson <i>et al.</i> , 2011	♀ sobreviventes cancro da mama (18-70 anos de idade) (N=3088)	Hábitos alimentares	≥ 5 porções fruta ou vegetais diárias associado 30' caminhada semanal	Redução do risco de mortalidade de 6% a 7% Aumento da taxa de sobrevivência para 10 anos
	Patterson <i>et al.</i> , 2011	♀ sobreviventes cancro da mama (N=3081)		Ingestão diária de 5 vegetais, 3 frutas, 30 g fibra e 0,47 L de sumo de vegetais	Redução do risco de recorrência do cancro da mama em 44%
	Wu <i>et al.</i> , 2008	♀ asiáticas cancro da mama		Ingestão diária ±73 mg ácidos gordos ómega-3	Redução do risco de recorrência do cancro da mama em 25%
	Nechuta <i>et al.</i> , 2012	♀ sobreviventes cancro da mama (N=9514)		Ingestão diária 10 mg isoflavonas	Redução do risco de cancro da mama em 16%
	Bessaoud <i>et al.</i> , 2008	♀ cancro da mama (N=437) Controlo (N=922)		Ingestão diária 10-12 g vinho	Redução do risco de cancro da mama em 49%
	Tamimi <i>et al.</i> , 2012	♀ cancro da mama invasivo (N=2022)	Amamentação	4 meses ou mais de amamentação	Redução do risco de cancro da mama invasivo em cerca de 40%
	Huo <i>et al.</i> , 2008	♀ cancro da mama (N=819) Controlo (N=569)		12 meses de amamentação	Redução do risco de cancro da mama em 7%

Tabela 2b. Resumo dos resultados dos estudos obtidos na abordagem não convencional.

	Autor (ano)	População/Amostra	Intervenção		Resultados
Abordagem não convencional	Yavuzsen <i>et al.</i> , 2012	♀ cancro da mama (N=16)	Apoio psicológico	Terapias de grupo 1 sessão semanal de 2 a 3h durante 16 semanas	Redução da depressão, ansiedade e angústia
	Orsak <i>et al.</i> , 2015	♀ cancro da mama (N=35)	Medicinas alternativas	Sessões de reiki durante a quimioterapia	Redução da dor, ansiedade e fadiga Aumento do conforto e bem-estar
	Roscoe <i>et al.</i> ; 2005	♀ cancro da mama (N=15)		Sessões de Teoria da Polaridade	80% ♀ relataram redução da fadiga
	Tsai <i>et al.</i> ; 2014	♀ cancro da mama tratadas com tamoxifeno (N=20466)	Medicinas alternativas (Fitoterapia)	Planta medicinal chinesa (Augmented Rambling pó)	Redução do risco de cancro do endométrio
	Cheng <i>et al.</i> ; 2014	Linhagens celulares de cancro da mama humano MCF-7 e MDA-MB-231		α -hederin (<i>Clematis ganpiniana</i>)	Inibição e apoptose das células do cancro da mama

Capítulo 4 - Estratégias de prevenção

4.1 Novas estratégias de prevenção terapêuticas

A nível da prevenção terapêutica, uma investigação recentemente efetuada, com o intuito de descobrir novas moléculas para a prevenção do cancro da mama, revelou um estudo inovador que tem como base uma proteína que pode “travar” o cancro da mama. Esta proteína, a regucalcina (RGN) que é uma proteína reguladora dos níveis de cálcio intracelular, já revelou que animais com sobre expressão da RGN apresentavam resistência ao desenvolvimento de tumores mamários, o que sugere que através do aumento dos níveis desta proteína é possível atuar na proteção do desenvolvimento mamário e consequentemente na supressão de tumores. A descoberta desta proteína é um novo contributo promissor, não só para o tratamento do cancro da mama, mas também da prevenção do mesmo (Marques *et al.*, 2015).

No âmbito do desenvolvimento de vacinas terapêuticas que podem prevenir a recorrência do cancro da mama, alguns estudos têm-se revelado positivos. Com base no relatório final de ensaios clínicos de fases I e II, um estudo demonstrou em cenário adjuvante que, a vacina E75 (nelipepimut-S) revelou ser segura e eficaz para a prevenção da recorrência do cancro da mama em pacientes livres da doença mas com alto risco de recaída. Esta vacina E75 é um antígeno leucocitário humano (HLA), ou seja um péptido imunogénico, derivado da proteína HER2 que pode provocar uma resposta imune específica. Comprovou-se que ao fim de 5 anos, a taxa de sobrevivência livre da doença para pacientes vacinados foi de 89,7% contra 80,2% no grupo controlo. No entanto, nem todos os pacientes receberam a dose que foi considerada como sendo ótima, neste caso para aqueles que receberam as doses de forma otimizada, foi verificada uma sobrevivência livre de doença em cerca de 94,6% versus 87,1% em pacientes que receberam doses subótimas (Mittendorf *et al.*, 2014). Um outro estudo sugere que a terapia de vacinação pode funcionar bem para pacientes com cancro da mama pré-invasivo, uma vez que esta é uma doença de crescimento lento, com carga tumoral baixa e os pacientes não são imunossuprimidos. O sistema imunitário pode ser estimulado a montar uma resposta imune adequada ao tumor, e para além de destruir a doença atual, fornece também uma memória imunológica que pode proteger contra a recorrência da doença pré-invasiva assim como evitar a progressão para um cancro invasivo (Stanton & Disis, 2015).

4.2 Inclusão da abordagem não convencional nas políticas de saúde

O cancro é considerado um importante problema de saúde pública e alguns aspetos neste âmbito da saúde podem ser melhorados, uma vez que, na Europa, muitas mortes prematuras por cancro podem ser evitadas se adaptarmos estilos de vida mais saudáveis. Por conseguinte, a Comissão Europeia aprovou o Código Europeu Contra o Cancro (CECC), tendo sido criado e introduzido com o objetivo de reduzir a incidência e a mortalidade por cancro (Boyle *et al.*, 2003).

Este Código descreve um conjunto de 12 recomendações que se destinam a informar as pessoas de como evitar ou reduzir o risco de cancro. Não fumar, não beber álcool, fazer exercício físico regularmente, manter um peso corporal saudável e ter uma alimentação baseada em cereais integrais, leguminosas, vegetais e frutas, são só algumas das 12 medidas integrantes deste código. Esta abordagem não convencional que o CECC apresenta destina-se a formar um suporte de apoio para orientar as políticas nacionais de saúde na prevenção contra o cancro, com a finalidade de chegar a toda a população, e não devendo ser limitado apenas a um grupo restrito de profissionais de saúde (Boyle *et al.*, 2003; Schüz *et al.*, 2015).

Vários países da União Europeia, como o Chipre, República Checa, Estónia, Hungria, Lituânia, Malta, Polónia, Eslováquia e Eslovénia já incorporaram este código nos seus sistemas nacionais de saúde. Esta incorporação de uma diversidade de povos visa obter um maior grau de heterogeneidade no que diz respeito aos hábitos de vida e consequentemente, conduzir a uma redução do risco de desenvolver cancro (Boyle *et al.*, 2003).

Capítulo 5 - Conclusão

O cancro da mama é uma doença aterradora na vida das mulheres diagnosticadas com esta neoplasia. As pacientes vivem uma experiência dramática, pois passam por dificuldades físicas e psicológicas que condicionam a qualidade da sua vida atual e por vezes a futura. Nesta perspetiva, após o seu restabelecimento, estas mulheres deveriam possuir um guia informativo, de como saber prevenir a recidiva do cancro da mama.

A presente monografia consiste numa revisão bibliográfica que reúne informação atualizada, permitindo uma maior compreensão sobre as diferentes abordagens de prevenção, nomeadamente uma abordagem terapêutica convencional e outra abordagem não convencional. Desta forma, após a análise dos resultados obtidos e comparação da eficácia das diferentes abordagens foi possível concluir que no âmbito da prevenção de recidiva do cancro da mama a abordagem é multifatorial.

A nível da terapêutica convencional, existem diferentes intervenções, ou seja, várias estratégias disponíveis para reduzir o risco de cancro da mama, nomeadamente, terapêuticas adjuvantes, quimioprevenção e cirurgias profiláticas. Todas estas estratégias têm a mesma eficácia no que diz respeito à redução do risco, por isso qualquer terapêutica convencional será igualmente eficiente, sendo a mastectomia aquela que se destaca com maior poder.

No entanto, muitas causas de cancro são modificáveis através de mudanças comportamentais, e o cancro da mama não é exceção, neste sentido, para tais transformações acontecerem é necessário que a população esteja consciente e informada de como agir sobre os fatores de risco relacionados com o estilo de vida, para que seja possível contribuir para uma vida mais saudável. A inclusão de fatores de proteção no estilo de vida são fundamentais e importantes, pois com a sua adesão é possível reduzir o risco de cancro da mama, no entanto, não significa que a neoplasia não se forme, mas a probabilidade de prevenir uma possível recidiva é maior. A nível da terapêutica não convencional, as intervenções podem incluir hábitos saudáveis, como a prática regular de exercício físico e alimentação saudável, a amamentação também faz parte dos fatores de proteção, e um número crescente de pacientes com cancro da mama está a direcionar-se para a medicina complementar não farmacológica para solucionar alguns problemas maioritariamente relacionados com os sintomas das terapêuticas, da mesma forma que o apoio psicológico também pode aliviar alguns destes sintomas como a depressão, ansiedade e stresse permitindo que a qualidade de vida seja alcançada. A nível das recomendações psicológicas é fundamental para o bem-estar pessoal das

mulheres, que após o cancro da mama, estas mantenham as relações sociais, retomem as atividades profissionais e aprendam a superar as alterações físicas e emocionais, aceitando a nova imagem corporal de forma a melhorarem a sua autoestima.

Apesar da abordagem convencional ocupar uma grande parte da parcela da prevenção de recidiva, muitas mulheres desconhecem e/ou esquecem, que se adicionarmos a abordagem não convencional e evitarmos aqueles fatores de risco que podem ser modificados é possível atingir uma prevenção de recidiva com uma eficácia muito maior. Existem dados que sugerem que ambas as abordagens são benéficas e portanto a associação delas é vantajosa.

Qualquer abordagem convencional ou não convencional que tenha como resultado final a redução do risco de cancro da mama e consequentemente redução da mortalidade, vai contribuir indiretamente para a redução da recidiva. A prevenção da recidiva que tem por base o exercício físico regular e uma alimentação saudável acaba por coincidir com a prevenção primária, que qualquer mulher pode realizar para prevenir o cancro da mama.

Em suma, a abordagem da prevenção de recidiva do cancro da mama deve ser multidisciplinar, e como tal, tendo em conta o papel do farmacêutico, nomeadamente no que diz respeito ao contacto direto e proximidade com a sociedade em geral através das farmácias, e o conhecimento das diferentes abordagens a que a população recorre, pode desta forma, melhorar o seu desempenho no aconselhamento ao público.

O contributo que os farmacêuticos podem ter no acompanhamento a estes doentes é uma mais-valia para os sobreviventes de cancro da mama, que representam uma nova realidade nos serviços de saúde. Através do conhecimento das suas necessidades específicas é possível desenvolver intervenções adequadas no sentido de melhorar a qualidade de vida. É também possível através dos rastreios sistemáticos da população identificar precocemente indivíduos com fatores de risco que podem ser evitados, e são estas intervenções a nível dos hábitos de vida saudáveis e fatores de risco, que o farmacêutico pode ter um papel ativo no aconselhamento, lembrando os sobreviventes de cancro da mama a terem um estilo de vida mais saudável e consequentemente contribuírem para um menor risco de recidiva.

Bibliografia

- Abu-Helalah, M., Al-Hanaqta, M., Alshraideh, H., Abdulbaqi, N., & Hijazeen, J. (2014). Quality of Life and Psychological Well-Being of Breast Cancer Survivors in Jordan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(14), 5927–5936.
- Al-Amri, A. M. (2005). Prevention of Breast Cancer. *Journal of Family & Community Medicine*, 12(2), 71–74.
- Alto Comissariado da Saúde. (2009). Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama 09. *Epidemiology*, 1–118.
- American Cancer Society. (2015). Cancer Facts & Figures 2015. *Atlanta: American Cancer Society, Pub No.500*, 1–52. Disponível em <http://doi.org/10.3322/caac.21254> e acedido a 3 de Agosto de 2015.
- Anampa, J., Makower, D., & Sparano, J. a. (2015). Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Medicine*, 13(1), 195. Disponível em <http://doi.org/10.1186/s12916-015-0439-8> e acedido a 22 de Setembro de 2015.
- Associação Portuguesa de Reiki. (2014). Reiki em Hospitais: Consultas de Reiki no Hospital do Fundão já chegou a mais de 200 pessoas. Disponível em <http://www.associacaoportuguesadereiki.com/reiki/reiki-em-portugal/2014/08/11/consultas-de-reiki-hospital-fundao-ja-chegou-mais-de-200-pessoas/> e acedido a 14 de Setembro de 2015.
- Baer, H. J., Tworoger, S. S., Hankinson, S. E., & Willett, W. C. (2010, June 1). Body Fatness at Young Ages and Risk of Breast Cancer Throughout Life. *American Journal of Epidemiology*, 171(11), 1183–1194. Disponível em <http://doi.org/10.1093/aje/kwq045> e acedido a 23 de Setembro de 2015.
- Baum, M., Hackshaw, A., Houghton, J., Rutqvist, Fornander, T., Nordenskjold, B., ... Sainsbury, R. (2006). Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. *European Journal of Cancer*, 42(7), 895–904. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.12.013> e acedido a 25 de Setembro de 2015.
- Bessaoud, F., & Daurès, J. P. (2008). Patterns of Alcohol (Especially Wine) Consumption and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study among a Population in Southern France. *Annals of Epidemiology*, 18(6), 467–475. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.02.001> e acedido a 14 de Setembro de 2015.
- Bilal, I., Chowdhury, A., Davidson, J., & Whitehead, S. (2014). Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(4), 705. Disponível em <http://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.705> e acedido a 18 de Setembro de 2015.

- Bodai, B. I., & Tusso, P. (2015). Breast Cancer Survivorship: A Comprehensive Review of Long-Term Medical Issues and Lifestyle Recommendations. *The Permanente Journal*, 19(2), 48–79.
- Boyle, P., Autier, P., Bartelink, H., Baselga, J., Boffetta, P., Burn, J., ... Christensen, L. (2003). European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Annals of Oncology*, 14(7), 973–1005. Disponível em <http://doi.org/10.1093/annonc/mdg305> e acedido a 20 de Setembro de 2015.
- Catsburg, C., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2014). Adherence to cancer prevention guidelines and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer*, 135(10), 2444–52. Disponível em <http://doi.org/10.1002/ijc.28887> e acedido a 13 de Setembro de 2015.
- Chajes, V., Thiebaut, A. C. M., Rotival, M., Gauthier, E., Maillard, V., Boutron-Ruault, M.-C., ... Clavel-Chapelon, F. (2008). Association between Serum trans-Monounsaturated Fatty Acids and Breast Cancer Risk in the E3N-EPIC Study. *American Journal of Epidemiology*, 167(11), 1312–1320. Disponível em <http://doi.org/10.1093/aje/kwn069> e acedido a 21 de Setembro de 2015.
- Chen, W., & Rosner, B. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*, 306(17), 997–1003. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021> e acedido a 4 de Agosto de 2015.
- Cheng, L., Xia, T.-S., Wang, Y.-F., Zhou, W., Liang, X.-Q., Xue, J.-Q., ... Wang, M. (2014). The anticancer effect and mechanism of α -hederin on breast cancer cells. *International Journal of Oncology*, 757–763. Disponível em <http://doi.org/10.3892/ijo.2014.2449> e acedido a 30 de Setembro de 2015.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002a). Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer*, 87(11), 1234–1245. Disponível em <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600596> e acedido a 28 de Setembro de 2015.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002b). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet*, 360, 187–195. Disponível em <http://doi.org/DOI 10.1038/sj.bjc.6600596> e acedido a 19 de Setembro de 2015.
- Contreras C, A. C., & Ferri, N. (2010). Hormonoterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama. *Revista Venezolana de Oncología*, 22(4), 268–277.

- Costa, A. R., Silva, S., Moura-Ferreira, P., Villaverde-Cabral, M., Santos, O., Carmo, I. Do, ... Lunet, N. (2015). Health-related knowledge of primary prevention of cancer in Portugal. *European Journal of Cancer Prevention*, 1–4. Disponível em <http://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000125> e acedido a 19 de Setembro de 2015.
- Cuzick, J., Sestak, I., Forbes, J. F., Dowsett, M., Knox, J., Cawthorn, S., ... Howell, A. (2014). Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 383(9922), 1041–1048. Disponível em [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62292-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62292-8) e acedido a 25 de Setembro de 2015.
- Dart, H., Wolin, K. Y., & Colditz, G. A. (2013). Commentary: eight ways to prevent cancer: a framework for effective prevention messages for the public. *Cancer Causes Control*, 23(4), 601–608. Disponível em <http://doi.org/10.1007/s10552-012-9924-y> e acedido a 26 de Setembro de 2015.
- Das, S., Sen, S., Mukherjee, A., Chakraborty, D., & Mondal, P. (2012). Risk factors of breast cancer among women in eastern india: A tertiary hospital based case control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(10), 4979–4981. Disponível em http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume13_No10/4979-818.12SoumenDas.pdf e <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=23244094> e acedido a 6 de Agosto de 2015.
- Dong, J.-Y., Zhang, L., He, K., & Qin, L.-Q. (2011). Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 127(1), 23–31. Disponível em <http://doi.org/10.1007/s10549-011-1467-5> e acedido a 15 de Setembro de 2015.
- Dorris, J. R., & Jones, S. (2014). Everolimus in Breast Cancer: The Role of the Pharmacist. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(9), 1194–1201. Disponível em <http://doi.org/10.1177/1060028014542415> e acedido a 17 de Setembro de 2015.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 365(9472), 1687–1717. Disponível em [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0) e acedido a 8 de Setembro de 2015.
- Escola Portuguesa de Reiki e Terapias Complementares. (2015). Reiki Tradicional, 1–7. Disponível em <http://www.reiki.pt/reiki-tradicional.php> e acedido a 13 de Setembro de 2015.
- Ewald, I. P., Ribeiro, P. L. I., Palmero, E. I., Cossio, S. L., Giugliani, R., & Ashton-Prolla, P. (2009). Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: a literature review. *Genetics and Molecular Biology*, 32(3), 437–446. Disponível em <http://doi.org/10.1590/S1415-47572009005000049> e acedido a 4 de Agosto de 2015.

- Fabian, C. J., Kimler, B. F., & Hursting, S. D. (2015). Omega-3 fatty acids for breast cancer prevention and survivorship. *Breast Cancer Research*, 17(1), 62. Disponível em <http://doi.org/10.1186/s13058-015-0571-6> e acedido a 28 de Setembro de 2015.
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., ... Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49(6), 1374–1403. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027> e acedido a 5 de Agosto de 2015.
- Ferrandis, E., & Andreu, Y. (2002). The impact of information given to patients' families: Breast cancer risk notification. *Análise Psicológica*, 1(20), 27–34.
- Ferrari, P., Licaj, I., Muller, D. C., Kragh Andersen, P., Johansson, M., Boeing, H., ... Romieu, I. (2014). Lifetime alcohol use and overall and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) study. *BMJ Open*, 4(7), 1–12. Disponível em <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005245> e acedido a 19 de Setembro de 2015.
- Ferrini, K., Ghelfi, F., Mannucci, R., & Titta, L. (2015). Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration. *Ecancermedicalscience*, 9(557), 1–11. Disponível em <http://doi.org/10.3332/ecancer.2015.557> e acedido a 15 de Setembro de 2015.
- Flores, V. a., & Taylor, H. S. (2015). The Effect of Menopausal Hormone Therapies on Breast Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 587–602. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.007> e acedido a 21 de Setembro de 2015.
- Fox, P., Butler, M., Coughlan, B., Murray, M., Boland, N., Hanan, T., ... O' Sullivan, N. (2013). Using a mixed methods research design to investigate complementary alternative medicine (CAM) use among women with breast cancer in Ireland. *European Journal of Oncology Nursing*, 17(4), 490–497. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.10.008> e acedido a 30 de Setembro de 2015.
- Gaudet, M. M., Gapstur, S. M., Sun, J., Diver, W. R., Hannan, L. M., & Thun, M. J. (2013). Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 105(8), 515–525. Disponível em <http://doi.org/10.1093/jnci/djt023> e acedido a 4 de Agosto de 2015.
- Goss, P. E., Ingle, J. N., Alés-Martínez, J. E., Cheung, A. M., Chlebowski, R. T., & Wende, J. W. (2011). Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 364(25), 2381–2391.
- Hann, D. M., Baker, F., Roberts, C. S., Witt, C., McDonald, J., Livingston, M., ... Kaw, O. (2005). Use of Complementary Therapies Among Breast and Prostate Cancer Patients During Treatment: A Multisite Study. *Integrative Cancer Therapies*, 4(4), 294–300. Disponível em <http://doi.org/10.1177/1534735405282109> e acedido a 28 de Setembro de 2015.

- Hastert, T. a., Beresford, S. a. a., Patterson, R. E., Kristal, a. R., & White, E. (2013). Adherence to WCRF/AICR Cancer Prevention Recommendations and Risk of Postmenopausal Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 22(9), 1498–1508. Disponível em <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0210> e acessado a 13 de Setembro de 2015.
- Howell, A., Anderson, A. S., Clarke, R. B., Duffy, S. W., Evans, D., Garcia-Closas, M., ... Harvie, M. N. (2014). Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 16(5), 446. Disponível em <http://doi.org/10.1186/s13058-014-0446-2> e acessado a 2 de Julho de 2015.
- Huo, D., Adebamowo, C. a., Ogundiran, T. O., Akang, E. E., Campbell, O., Adenipekun, A., ... Olopade, O. I. (2008). Parity and breastfeeding are protective against breast cancer in Nigerian women. *British Journal of Cancer*, 98(5), 992–996. Disponível em <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604275> e acessado a 12 de Agosto de 2015.
- Huynh, S., von Euler-Chelpin, M., Raaschou-Nielsen, O., Hertel, O., Tjønneland, A., Lyng, E., ... Andersen, Z. J. (2015). Long-term exposure to air pollution and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Environmental Health*, 14(1), 31. Disponível em <http://doi.org/10.1186/s12940-015-0017-8> e acessado a 29 de Setembro de 2015.
- Hystad, P., Villeneuve, P. J., Goldberg, M. S., Crouse, D. L., & Johnson, K. (2015). Exposure to traffic-related air pollution and the risk of developing breast cancer among women in eight Canadian provinces: A case-control study. *Environment International*, 74, 240–248. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.envint.2014.09.004> e acessado a 29 de Setembro de 2015.
- Ibrahim, E. M., & Al-Homaidh, A. (2011). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical Oncology*, 28(3), 753–765. Disponível em <http://doi.org/10.1007/s12032-010-9536-x> e acessado a 2 de Julho de 2015.
- Ichida, M., Kataoka, A., Tsushima, R., & Taguchi, T. (2015). No Increase in Breast Cancer Risk in Japanese Women Taking Oral Contraceptives: a Case-Control Study Investigating Reproductive, Menstrual and Familial Risk Factors for Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16, 3685–3690.
- Inumaru, L. E., Silveira, É. A. da, & Naves, M. M. V. (2011). Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: Uma revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública*, 27(7), 1259–1270.
- Irwin, M. L., George, S. M., & Matthews, C. E. (2010). Physical Activity and Breast Cancer: Prevention, Survival, and Mechanisms. *Research Digest*, 11(3), 1–9.
- Irwin, M. L., Smith, A. W., McTiernan, A., Ballard-Barbash, R., Cronin, K., Gilliland, F. D., ... Bernstein, L. (2008). Influence of Pre- and Postdiagnosis Physical Activity on Mortality in Breast Cancer Survivors: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(24), 3958–3964. Disponível em <http://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9822> e acessado a 20 de Setembro de 2015.

- Jones, L. W., & Demark-Wahnefried, W. (2006). Diet, exercise, and complementary therapies after primary treatment for cancer. *The Lancet Oncology*, 7(12), 1017–1026. Disponível em [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70976-7](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70976-7) e acedido a 24 de Setembro de 2015.
- Kawaguchi, T., Azuma, K., Yamaguchi, T., Iwase, S., Matsunaga, T., Yamada, K., ... Takeuchi, H. (2014). Preferences for Pharmacist Counselling in Patients with Breast Cancer: A Discrete Choice Experiment. *Biological and Pharmaceutical Bulletin. The Pharmaceutical Society of Japan*, 37(11), 1795–1802.
- Key, T. J., Allen, N. E., Spencer, E. a., & Travis, R. C. (2002). The effect of diet on risk of cancer. *The Lancet*, 360(9336), 861–868. Disponível em [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09958-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09958-0) e acedido a 7 de Agosto de 2015.
- Key, T. J., Verkasalo, P. K., & Banks, E. (2001). Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology*, 2, 133–140.
- King, M.-C., Marks, J., & Mandell, J. (2003). Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science Magazine*, 302, 643–646. Disponível em <http://doi.org/10.1126/science.1088759> e acedido a 25 de Setembro de 2015.
- Kroenke, C. H., Chen, W. Y., Rosner, B., & Holmes, M. D. (2005). Weight, Weight Gain, and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 23(7), 1370–1378. Disponível em <http://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.079> e acedido a 9 de Agosto de 2015.
- Kroenke, C. H., Kwan, M. L., Sweeney, C., Castillo, A., & Caan, B. J. (2013). High- and Low-Fat Dairy Intake, Recurrence, and Mortality After Breast Cancer Diagnosis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 105(9), 616–623. Disponível em <http://doi.org/10.1093/jnci/djt027> e acedido a 16 de Setembro de 2015.
- Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E., Tam, E. K., Castillo, A., Sweeney, C., & Caan, B. J. (2010). Alcohol Consumption and Breast Cancer Recurrence and Survival Among Women With Early-Stage Breast Cancer: The Life After Cancer Epidemiology Study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(29), 4410–4416. Disponível em <http://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.2730> e acedido a 19 de Setembro de 2015.
- Laço. (2015). Tipos de Terapia Complementar. Disponível em <http://www.laco.pt/cancro-mama/viver-doenca/terapias-complementares> e acedido a 14 de Setembro de 2015.
- Liga Portuguesa Contra Cancro. (2009). Sobre o Cancro: Nutrição e Atividade Física. Disponível em <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=176> e acedido a 14 de Junho de 2015.
- López-Köstner, F., & Zarate, A. J. (2012). El deporte y la actividad física en la prevención del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(3), 262–265.

- Lourenço, A. V. (2010). Women cancer prevention and pharmaceutical contribution. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(1), 45–52. Disponível em <http://doi.org/10.1590/S1984-82502010000100006> e acedido a 8 de Setembro de 2015.
- Mahon, S. M. (2005). Tertiary Prevention: Implications for Improving the Quality of Life of Long-Term Survivors of Cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 21(4), 260–270. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.soncn.2005.06.006> e acedido a 2 de Julho de 2015.
- Maître, C. (2013). Relations entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein. *Annales d'Endocrinologie*, 74(2), 148–153. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.ando.2013.02.006> e acedido a 2 de Julho de 2015.
- Malik, A., Jeyaraj, P. A., Shankar, A., Kishore, G., Mukhopadhyay, S., & Kamal, V. K. (2015). Passive Smoking and Breast Cancer - a Suspicious Link. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(14), 5715–5719.
- Mama Help. (2015). *Guia Informativo Cancro da Mama e Medicinas Complementares*. Disponível em <http://www.mamahelp.pt/index.php/atividades/sexoes-informativas/guias-informativos> e acedido a 14 de Setembro de 2015.
- Marques, R., Vaz, C. V., Maia, C. J., Gomes, M., Gama, A., Alves, G., ... Socorro, S. (2015). Histopathological and in vivo evidence of regucalcin as a protective molecule in mammary gland carcinogenesis. *Experimental Cell Research*, 330(2), 325–335. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.08.007> e acedido a 7 de Julho de 2015.
- Matos, J. C. De, Pelloso, S. M., & Carvalho, M. D. D. B. (2010). Prevalência de fatores de risco para o câncer de mama no município de Maringá, Paraná. *Revista Latino-Americano Enfermagem*, 18(3), 57–64.
- Matthews, C. E., Wilcox, S., Hanby, C. L., Der Ananian, C., Heiney, S. P., Gebretsadik, T., & Shintani, A. (2007). Evaluation of a 12-week home-based walking intervention for breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, 15(2), 203–211. Disponível em <http://doi.org/10.1007/s00520-006-0122-x> e acedido a 15 de Agosto de 2015.
- Mehnert, A., & Koch, U. (2008). Psychological comorbidity and health-related quality of life and its association with awareness, utilization, and need for psychosocial support in a cancer register-based sample of long-term breast cancer survivors. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(4), 383–391. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.12.005> e acedido a 20 de Setembro de 2015.
- Mehta, A., & Carpenter, J. T. (2014). How Do I Recommend Extended Adjuvant Hormonal Therapy? *Current Treatment Options in Oncology*, 15(1), 55–62. Disponível em <http://doi.org/10.1007/s11864-013-0263-3> e acedido a 16 de Agosto de 2015.

- Michelozzi, P., Lapucci, E., & Farchi, S. (2015). Politiche di riduzione del consumo di carne in Italia: contrasto ai cambiamenti climatici e benefici per la salute. *Recenti Progressi in Medicina. Il Pensiero Scientifico Editore*, 106, 354–357.
- Mittendorf, E. a, Clifton, G. T., Holmes, J. P., Schneble, E., van Echo, D., Ponniah, S., & Peoples, G. E. (2014). Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipepimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*, 1–8. Disponível em <http://doi.org/10.1093/annonc/mdu211> e acedido a 16 de Setembro de 2015.
- Moorman, P. G., & Terry, P. D. (2004). Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(1), 5–14.
- Moran, M. S., Ma, S., Jagsi, R., Yang, T.-I. J., Higgins, S. a., Weidhaas, J. B., ... Rockwell, S. (2013). A Prospective, Multicenter Study of Complementary/Alternative Medicine (CAM) Utilization During Definitive Radiation for Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 85(1), 40–46. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.025> e acedido a 30 de Setembro de 2015.
- Mustian, K. M., Sprod, L. K., Janelins, M., Peppone, L. J., & Mohile, S. (2012). Exercise Recommendations for Cancer-Related Fatigue, Cognitive Impairment, Sleep problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction: A Review. *Oncology & Hematology Review*, 8(2), 81–88. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3647480&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> e acedido a 10 de Agosto de 2015
- Naieni, K. H., Ardalan, A., Mahmoodi, M., Motevalian, A., Yahyapoor, Y., & Yazdizadeh, B. (2007). Risk factors of breast cancer in North of Iran: A case-control in mazandaran province. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 8(3), 395–398.
- Narod, S. A., & Rodríguez, A. A. (2011). Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Pública de México*, 53(5), 420–9. Disponível em <http://doi.org/S0036-36342011000500010> e acedido a 4 de Agosto de 2015.
- National Cancer Institute. (2015). National Cancer Institute: Breast Cancer Prevention. Disponível em <http://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-prevention-pdqsection/all> e acedido a 27 de Julho de 2015.
- NCCN. (2011). Cancro da mama: Linhas de orientação NCCN para doentes, 1–110. Disponível em <http://www.nccn.org/patients/guidelines/pdf/breast-portuguese.pdf> e acedido a 10 de Setembro de 2015.

- NCCN. (2015). National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction, v 2, 2015. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf e acessado a 8 de Abril de 2015.
- Nechuta, S. J., Caan, B. J., Chen, W. Y., Lu, W., Chen, Z., Kwan, M. L., ... Shu, X. O. (2012). Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96, 123–132. Disponível em <http://doi.org/10.3945/ajcn.112.035972> e acessado a 16 de Setembro de 2015.
- Norat, T., Scoccianti, C., Boutron-Ruault, M.-C., Anderson, A., Berrino, F., Cecchini, M., ... Romieu, I. (2015). European Code against Cancer 4th edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiology*, 1–11. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.canep.2014.12.016> e acessado a 21 de Setembro de 2015.
- Orsak, G., Stevens, A. M., Brufsky, A., Kajumba, M., & Dougall, A. L. (2015). The effects of Reiki therapy and companionship on quality of life, mood, and symptom distress during chemotherapy. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 20(1), 20–7. Disponível em <http://doi.org/10.1177/2156587214556313> e acessado a 28 de Setembro de 2015.
- Patterson, R. E., Cadmus, L. a., Emond, J. a., & Pierce, J. P. (2010). Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: A review of the epidemiologic literature. *Maturitas*, 66(1), 5–15. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.01.004> e acessado a 15 de Setembro de 2015.
- Patterson, R. E., Flatt, S. W., Newman, V. a, Natarajan, L., Rock, C. L., Thomson, C. a, ... Pierce, J. P. (2011). Marine Fatty Acid Intake Is Associated with Breast Cancer Prognosis. *The Journal of Nutrition*, 141, 201–206. Disponível em <http://doi.org/10.3945/jn.110.128777> e acessado a 29 de Setembro de 2015.
- Pereira, D. J. M., Cristina, D. I., Alves, D. P., Gervásio, D. H., Sá, D. L., Gomes, D. I., ... Oliveira, D. A. S. (2012). Cancro da mama. Protocolo de diagnóstico, terapêutica e seguimento. *Unidade Funcional de Patologia Mamária, Grupo Multidisciplinar Da Patologia Mamária. IPO Coimbra*, 1– 61. Retrieved from Disponível em [http://www.croc.min-saude.pt/NR/rdonlyres/82A8AF5F-D8B2-4AEC-A1D9-AB5C21B755A6/24551/CancrodaMamaProtocolodediagnósticoterapêuticaesegu.p](http://www.croc.min-saude.pt/NR/rdonlyres/82A8AF5F-D8B2-4AEC-A1D9-AB5C21B755A6/24551/CancrodaMamaProtocolodediagnósticoterapêuticaesegu.pdf) df e acessado a 10 de Setembro de 2015.
- Pickar, J. H., & Komm, B. S. (2015). Selective estrogen receptor modulators and the combination therapy conjugated estrogens/bazedoxifene: A review of effects on the breast. *Post Reproductive Health*, 21(3), 112–121. Disponível em <http://doi.org/10.1177/2053369115599090> e acessado a 19 de Setembro de 2015.

- Pierce, J. P., Stefanick, M. L., Flatt, S. W., Natarajan, L., Sternfeld, B., Madlensky, L., ... Rock, C. L. (2007). Greater Survival After Breast Cancer in Physically Active Women With High Vegetable-Fruit Intake Regardless of Obesity. *Journal of Clinical Oncology*, 25(17), 2345–2351. Disponível em <http://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.6819> e acedido a 15 de Setembro de 2015.
- Pinto, C. A. S., & Pais-Ribeiro, J. L. (2007). Sobrevivente de cancro: uma outra realidade! *Texto & Contexto - Enfermagem*, 16(1), 142–148. Disponível em <http://doi.org/10.1590/S0104-07072007000100018> e acedido a 11 de Agosto de 2015.
- Potter, P. J. (2007). Breast biopsy and distress: feasibility of testing a Reiki intervention. *Journal of Holistic Nursing: Official Journal of the American Holistic Nurses' Association*, 25(4), 238–248. Disponível em <http://doi.org/10.1177/0898010107301618> e acedido a 28 de Setembro de 2015.
- Projeto Safira. (2015). Disponível em <http://blog.projetosafira.org/category/cancro-da-mama/> e acedido a 14 de Setembro de 2015.
- Pruthi, S., Heisey, R. E., & Bevers, T. B. (2015). Chemoprevention for Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 22(10), 3230–3235. Disponível em <http://doi.org/10.1245/s10434-015-4715-9> e acedido a 25 de Setembro de 2015.
- Rebbeck, T. R., Friebe, T., Lynch, H. T., Neuhaus, S. L., Veer, L. van't, Garber, J. E., & Evans, G. R. (2004). Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 22(6), 1055–1062. Disponível em <http://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.188> e acedido a 27 de Setembro de 2015.
- Reiki Studio Porto. (2015). O Reiki nos Hospitais. Disponível em <http://www.reikistudio.pt/o-reiki-nos-hospitais/> e acedido a 14 de Setembro de 2015.
- Remondes-Costa, S., Jimenez, F., & Pais-Ribeiro, J. (2012). Depois do cancro da mama: acontecimentos significativos no ciclo de vida. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 13(2), 238–251.
- Roscoe, J. A., Matteson, S. E., Mustian, K. M., Padmanaban, D., & Morrow, G. R. (2005). Treatment of Radiotherapy-Induced Fatigue Through a Nonpharmacological Approach. *Integrative Cancer Therapies*, 4(1), 8–13. Disponível em <http://doi.org/10.1177/1534735404273726> e acedido a 30 de Setembro de 2015.
- Rosenberg, L., & Boggs, D. (2013). A prospective study of smoking and breast cancer risk among African American Women. *Cancer Causes Control*, 24(12), 1–16. Disponível em <http://doi.org/10.1007/s10552-013-0298-6> e acedido a 4 de Agosto de 2015.

- Ryan, A., Cushen, S., Schellekens, H., Bhuachalla, E., Burns, L., Kenny, U., & Power, D. (2015). Poor Awareness of Risk Factors for Cancer in Irish Adults: Results of a Large Survey and Review of the Literature. *The Oncologist*, 20, 1–7.
- Saghatchian, M., Bihan, C., Chenailler, C., Mazouni, C., Dauchy, S., & Delaloge, S. (2014). Exploring frontiers: Use of complementary and alternative medicine among patients with early-stage breast cancer. *The Breast*, 23(3), 279–285. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.breast.2014.01.009> e acedido a 30 de Setembro de 2015.
- Saqui, J., Madlensky, L., Kealey, S., Saqui, N., Natarajan, L., Newman, V., ... Pierce, J. (2011). Classification of CAM Use and its Correlates in Early Stage Breast Cancer Patients. *Integrative Cancer Therapies*, 10(2), 138–142. Disponível em <http://doi.org/10.1177/1534735410392578> e acedido a 2 de Setembro de 2015.
- Scheuer, L., Kauff, N., Robson, M., Kelly, B., Barakat, R., Satagopan, J., ... Offit, K. (2002). Outcome of Preventative Surgery and Screening for breast and ovarian cancer in BRCA Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 20(5), 1260–1268.
- Schüz, J., Espina, C., Villain, P., Herrero, R., Leon, M. E., Minozzi, S., ... Zatonski, W. (2015). European Code against Cancer 4th edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiology*, 3. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.canep.2015.05.009> e acedido a 21 de Setembro de 2015.
- Sepandi, M., Akrami, M., Tabatabaee, H., Tahmasebi, S., Angali, K. A., & Talei, A. (2014). Breast Cancer Risk Factors in Women Participating in a Breast Screening Program: a Study on 11,850 Iranian Females. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention*, 15, 8499–8502.
- Sestak, I., Distler, W., Forbes, J. F., Dowsett, M., Howell, A., & Cuzick, J. (2010). Effect of Body Mass Index on Recurrences in Tamoxifen and Anastrozole Treated Women: An Exploratory Analysis From the ATAC Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(21), 3411–3415. Disponível em <http://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2021> e acedido a 20 de Setembro de 2015.
- Silva, S., Bettencourt, D., Moreira, H., & Canavarro, M. C. (2011). Qualidade de vida de mulheres com cancro da mama nas diversas fases da doença: o papel de variáveis sociodemográficas, clínicas e das estratégias de coping enquanto factores de risco/protecção. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 29(1), 64–76. Disponível em [http://doi.org/10.1016/S0870-9025\(11\)70009-8](http://doi.org/10.1016/S0870-9025(11)70009-8) e acedido a 8 de Agosto de 2015.
- Song, M., Lee, K., & Kang, D. (2011). Breast cancer prevention based on gene-environment interaction. *Molecular Carcinogenesis*, 50(4), 280–290. Disponível em <http://doi.org/10.1002/mc.20639> e acedido a 2 de Julho de 2015.

- Sprague, B. L., Trentham-Dietz, A., Newcomb, P. a., Titus-Ernstoff, L., Hampton, J. M., & Egan, K. M. (2007). Lifetime Recreational and Occupational Physical Activity and Risk of In situ and Invasive Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(2), 236–243. Disponível em <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0713> e acedido a 11 de Setembro de 2015.
- Stanton, S., & Disis, M. L. (2015). Designing vaccines to prevent breast cancer recurrence or invasive disease. *Immunotherapy*, 7(2), 69–72. Disponível em <http://doi.org/10.2217/imt.15.5> e acedido a 6 de Julho de 2015.
- Tamimi, R. M., Colditz, G. a, Hazra, A., Baer, H. J., Hankinson, S. E., Rosner, B., ... C., L. (2012). Traditional Breast Cancer Risk Factors in Relation to Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 131(1), 159–167. Disponível em <http://doi.org/10.1007/s10549-011-1702-0> e acedido a 23 de Setembro de 2015.
- Thomson, C. a., Rock, C. L., Thompson, P. a., Caan, B. J., Cussler, E., Flatt, S. W., & Pierce, J. P. (2011). Vegetable intake is associated with reduced breast cancer recurrence in tamoxifen users: a secondary analysis from the Women’s Healthy Eating and Living Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 125(2), 519–527. Disponível em <http://doi.org/10.1007/s10549-010-1014-9> e acedido a 21 de Setembro de 2015.
- Tiezzi, D. G. (2010). Câncer de mama: um futuro desafio para o sistema de saúde nos países em desenvolvimento. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 32(6), 257–259.
- Torre, L. a, Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 1–22. Disponível em <http://doi.org/10.3322/caac.21262> e acedido a 7 de Julho de 2015.
- Torres-Sánchez, L., Galván-Portillo, M., Lewis, S., Gómez-Dantés, H., & López-Carrillo, L. (2001). Diet and breast cancer. *Journal of Internal Medicine*, 249, 395–411. Disponível em <http://doi.org/S0036-36342009000800008> e acedido a 8 de Agosto de 2015.
- Tsai, Y.-T., Lai, J.-N., & Wu, C.-T. (2014). The use of Chinese herbal products and its influence on tamoxifen induced endometrial cancer risk among female breast cancer patients: A population-based study. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(2), 1256–1262. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.008> e acedido a 30 de Setembro de 2015.
- Vahdaninia, M., Omidvari, S., & Montazeri, A. (2010). What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 45(3), 355–361. Disponível em <http://doi.org/10.1007/s00127-009-0068-7> e acedido a 20 de Setembro de 2015.

- Van Waart, H., Stuiver, M. M., Van Harten, W. H., Geleijn, E., Kieffer, J. M., Buffart, L. M., ... Aaronson, N. K. (2015). Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1918–1927. Disponível em <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1081> e acedido a 20 de Setembro de 2015.
- Vaz, F. (2013). Mastectomia preventiva: ainda uma estratégia controversa? *Revista Portuguesa de Cirurgia*, 27, 99–105. Disponível em <http://doi.org/10.1016/j.repc.2011.12.004> e acedido a 10 de Setembro de 2015.
- Vijayvergia, N., & Denlinger, C. (2015). Lifestyle Factors in Cancer Survivorship: Where We Are and Where We Are Headed. *Journal of Personalized Medicine*, 5(3), 243–263. Disponível em <http://doi.org/10.3390/jpm5030243> e acedido a 19 de Setembro de 2015.
- Vineis, P., & Wild, C. P. (2014). Global cancer patterns: Causes and prevention. *The Lancet*, 383(9916), 549–557. Disponível em [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62224-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62224-2) e acedido a 19 de Setembro de 2015.
- Vogel, V. G., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., Cronin, W. M., Cecchini, R. S., Atkins, J. N., ... Wolmark, N. (2010). Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing Breast Cancer. *Cancer Prevention Research*, 3(6), 696–706. Disponível em <http://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076> e acedido a 8 de Setembro de 2015.
- WCRF/AIRC. (2007). *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global per-spective*. Washington DC: American Institute for Cancer Research.
- Wu, a H., Yu, M. C., Tseng, C.-C., & Pike, M. C. (2008). Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *British Journal of Cancer*, 98(1), 9–14. Disponível em <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604145> e acedido a 18 de Setembro de 2015.
- Yavuzsen, T., Karadibak, D., Cehreli, R., & Dirioz, M. (2012). Effect of Group Therapy on Psychological Symptoms and Quality of Life in Turkish Patients with Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(11), 5593–5597. Disponível em <http://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.11.5593> e acedido a 20 de Setembro de 2015.